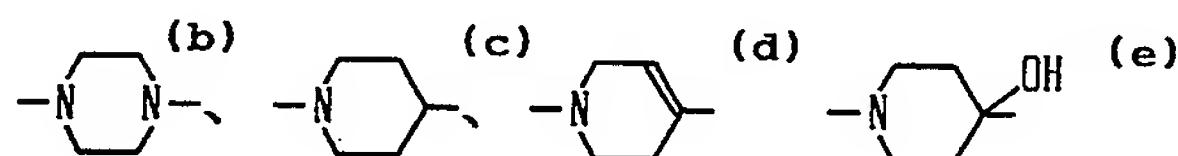
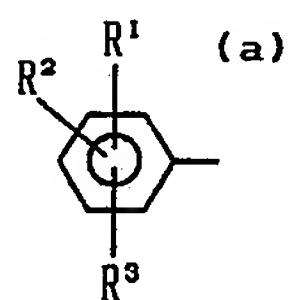
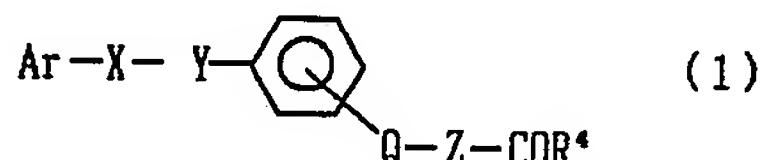


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 211/26, 211/44, 211/70 C07D 211/96, 213/71, 295/22 C07D 401/06, 401/12, 405/06 C07D 405/12, 409/06, 409/12 A61K 31/445, 31/47, 31/475 A61K 31/495	A1	(11) 国際公開番号 (43) 国際公開日	WO 93/12086 1993年6月24日 (24.06.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01614		(74) 代理人	
(22) 国際出願日 1992年12月10日 (10. 12. 92)		弁理士 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.)	
(30) 優先権データ 特願平3/327482 1991年12月11日 (11. 12. 91) JP		〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エスエス製薬株式会社 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧洲特許), BE (欧洲特許), CA, CH (欧洲特許), DE (欧洲特許), DK (欧洲特許), ES (欧洲特許), FR (欧洲特許), GB (欧洲特許), GR (欧洲特許), IE (欧洲特許), IT (欧洲特許), KR, LU (欧洲特許), MC (欧洲特許), NL (欧洲特許), PT (欧洲特許), SE (欧洲特許), US.	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 甲本照夫 (KOMOTO, Teruo) [JP/JP] 〒263 千葉県千葉市稲毛区山王町1-22 Chiba, (JP) 廣田浩之 (HIROTA, Hiroyuki) [JP/JP] 〒285 千葉県印旛郡酒々井町中央台4-5-12 Chiba, (JP) 佐藤 進 (SATO, Susumu) [JP/JP] 〒285 千葉県印旛郡酒々井町東酒々井6-6-9-503 Chiba, (JP) 大塚真理 (OHTSUKA, Mari) [JP/JP] 〒275 千葉県習志野市谷津4-7-15-704 Chiba, (JP) 神谷英彦 (KOHYA, Hidehiko) [JP/JP] 〒286 千葉県成田市吾妻2-2-21-404 Chiba, (JP) 水野博之 (MIZUNO, Hiroyuki) [JP/JP] 〒286-02 千葉県印旛郡富里町日吉台1-24-19 Chiba, (JP) 倉石忠幸 (KURAISHI, Tadayuki) [JP/JP] 〒275 千葉県習志野市香澄2-5-4 Chiba, (JP)		添付公開書類	国際調査報告書

(54) Title : ARYLAamide DERIVATIVE

(54) 発明の名称 アリールアミド誘導体

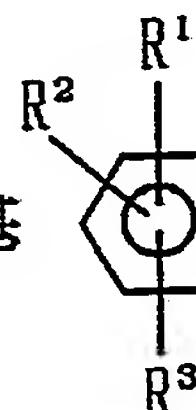
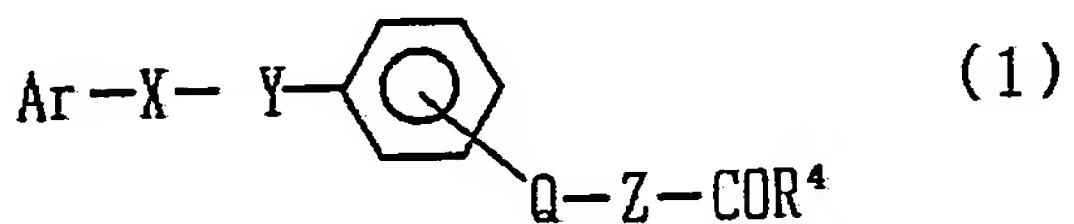


(57) Abstract

An arylamide derivative represented by general formula (1) or a salt thereof, and a drug for cardiovascular organs, wherein Ar represents (a), naphthyl, pyridinyl, furyl, thienyl, quinolyl or indolyl; X represents -CO- or -SO₂-; Y represents (b), (c), (d) or (e); Q represents -O- or a single bond; Z represents alkylene; and R⁴ represents OH or -NH(CH₂)_mCOOH. The derivative or the salt has potent activities of platelet agglutination inhibition, vasodilation and hyperlipidemia resistance, thus being useful for treating and preventing various thromboses, embolisms, arterioscleroses, hypertension, and so forth.

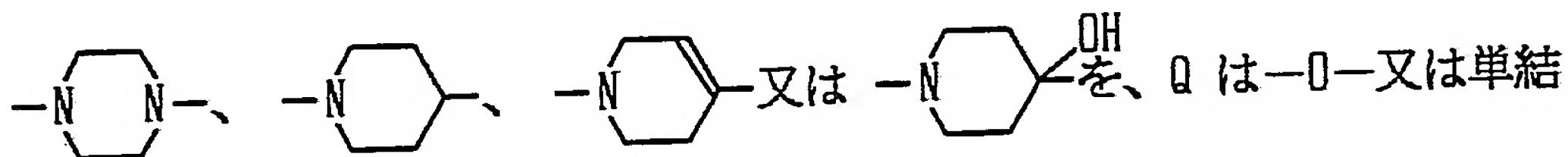
(57) 要約

次の一般式 (1)



[式中、Arは、基

ル基、キノリル基又はインドリル基を、Xは-CO-、又は-SO₂-を、Yは



合を、Zはアルキレン基を、R⁴はOH又は-NH(CH₂)_mCOOHを示す]

で表わされるアリールアミド誘導体又はその塩及びこれを有効成分とする循環器官用剤。

本発明のアリールアミド誘導体又はその塩は強い血小板凝集抑制作用、血管拡張作用及び抗高脂血作用を有し、各種血栓症、塞栓症、動脈硬化症、高血圧症等の治療及び予防のために有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス
AU	オーストラリア	GA	ガボン
BB	バルバードス	GB	イギリス
BE	ベルギー	GN	ギニア
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー
BJ	ベナン	IE	アイルランド
BR	ブラジル	IT	イタリー
CA	カナダ	JP	日本
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国
CG	コンゴー	KR	大韓民国
CH	スイス	KZ	カザフスタン
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン
CM	カメルーン	LK	スリランカ
CS	チエコスロバキア	LU	ルクセンブルグ
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル
DK	デンマーク	ML	マリ
FI	フィンランド	MN	モンゴル
ES	スペイン	MR	モーリタニア

MW	マラウイ
NL	オランダ
NO	ノルウェー
NZ	ニュージーランド
PL	ポーランド
PT	ポルトガル
RO	ルーマニア
RU	ロシア連邦
SD	スー丹
SE	スウェーデン
SK	スロバキア共和国
SN	セネガル
SU	ソヴィエト連邦
TD	チャード
TG	トーゴ
UA	ウクライナ
US	米国
VN	ベトナム

明 紹 書

アリールアミド誘導体

技術分野

本発明は、新規なアリールアミド誘導体又はその塩、及びこれを含有し、優れた血小板凝集抑制作用、血管拡張作用、抗高脂血作用等を有する循環器官用剤に関するものである。

背景技術

トロンボキサンA₂（以下「TXA₂」と略称する）は、アラキドン酸カスケードの代謝物の一つであり、その主な作用として、血小板凝集作用、血管収縮作用が知られている。

従って、TXA₂はこれらの作用により血栓症や心筋梗塞の原因となることが想定され、TXA₂合成系に関する研究が活発に展開してきた。

この結果、TXA₂に基づく血小板凝集を抑制する薬剤として、ダゾキシベン（Dazoxiben）、OKY-046、CV4151、ダスマグレル（Dazmagrel）、OKY-1581、R68070等のTXA₂生成酵素抑制剤及びAH23848、GR32191、BM13177、BM13505、SQ28668、ICI192605等のTXA₂受容体阻害剤が開発してきた。

しかし、従来のTXA₂生成酵素抑制剤は、インピトロでは、TXA₂生成を抑制するにもかかわらず、インピポにおける血栓形成の抑制は不十分であった。

一方、TXA₂受容体阻害剤は、TXA₂による直接の血小板凝集を抑制するため、血栓形成の予防に有効と考えられているが、従来公知のTXA₂受容体阻害剤の中に、優れたTXA₂受容体阻害作用と共に一過性のTXA₂様作用、即ち血小板凝集誘起作用、血管収縮作用等の副作用を伴う等の欠点があり問題となっていた。

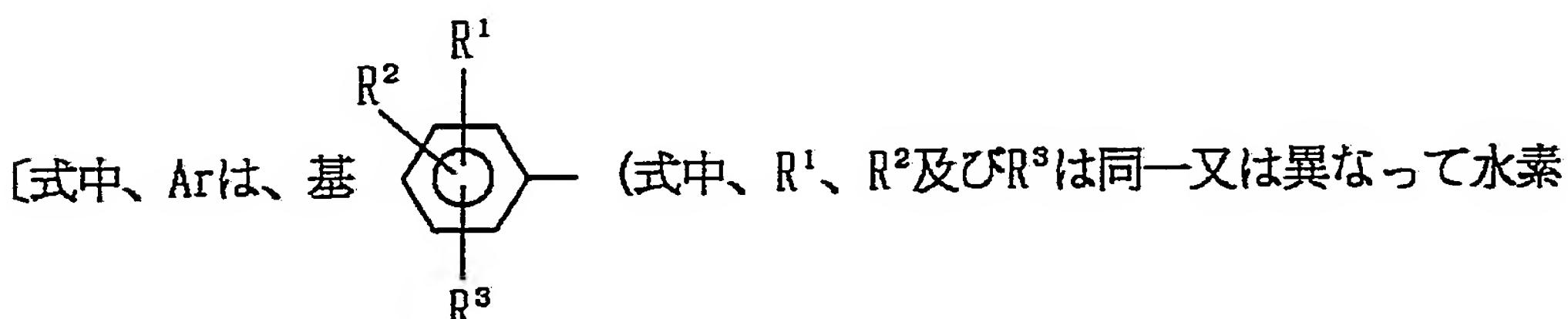
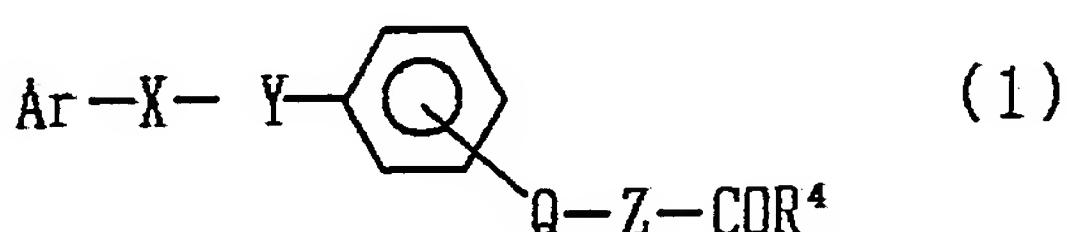
従って本発明の目的は、強い血小板凝集抑制作用、血管拡張作用及び抗高脂血作用を有する循環器官用剤を提供することにある。

斯かる実状において本発明者は、多数のアリールアミド誘導体を合成し、その血小板凝集抑制作用、血管拡張作用及び抗高脂血作用について鋭意研究を行なっ

た結果、後記一般式(1)で表わされるアリールアミド誘導体又はその塩が、TXA₂受容体阻害活性による優れた血小板凝集抑制作用、血管拡張作用を有し、さらに抗高脂血作用を有し、かつ安全性も高く血栓症、心筋梗塞、動脈硬化、高血圧等の種々の循環器系疾患用薬として有用であることを見いだし、本発明を完成した。

発明の開示

本発明は、次の一般式(1)



で表わされるアリールアミド誘導体又はその塩、さらにこれを含有する循環器官用剤である。

発明を実施するための最良の形態

本発明のアリールアミド誘導体は前記一般式(1)で表わされるものであるが、式中、アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖のものが好ましく、

具体例にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、n-ヘキシル基等が例示され、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、ハロゲン原子が置換したアルキル基としては、トリフルオロメチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基等が挙げられ、カルボキシアカルキルオキシ基としては、カルボキシメチルオキシ基、カルボキシエチルオキシ基、カルボキシプロピルオキシ基等が挙げられる。また、アルコキシ基としては前記アルキル基に酵素原子が結合したものが挙げられ、アルケニル基としては、ビニル基、プロペニル基、アリル基、プラニル基、ペンテニル基等が挙げられ、アシルアミノ基としては、ホルミルアミノ基、アセトアミノ基、プロピオニルアミノ基又はブチリルアミノ基等が挙げられ、また炭素数1～3のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基が挙げられる。

アリールアミド誘導体(1)の塩としては、例えばアルカリ金属塩、無機酸塩、有機酸塩等が挙げられる。より具体的には、アルカリ金属塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩等が挙げられ、無機酸塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等が挙げられ、有機酸塩としては、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、フマール酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。

本発明化合物(1)の具体例としては、以下のものが挙げられる。

- 2-(4-ベンゼンスルホニルピペラジニル) β -フェノキシプロピオン酸
- 3-(4-ベンゼンスルホニルピペラジニル) β -フェノキシプロピオン酸
- 4-(4-ベンゼンスルホニルピペラジニル) β -フェノキシプロピオン酸
- 2-(4-ベンゾイルピペラジニル) β -フェノキシプロピオン酸
- 3-(4-ベンゾイルピペラジニル) β -フェノキシプロピオン酸
- 4-(4-ベンゾイルピペラジニル) β -フェノキシプロピオン酸
- 2-{4-(4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸
- 3-{4-(4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペラジニル} β -フェノキシ

プロピオン酸

4- {4- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペラジニル} β -フェノキシ

プロピオン酸

2- {4- (4-ブロムベンゾイル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸3- {4- (4-ブロムベンゾイル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸4- {4- (4-ブロムベンゾイル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸2- (1-ベンゼンスルホニルピペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオン酸3- (1-ベンゼンスルホニルピペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオン酸4- (1-ベンゼンスルホニルピペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオン酸2- (1-ベンゾイルピペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオン酸3- (1-ベンゾイルピペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオン酸4- (1-ベンゾイルピペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオン酸2- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸3- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸4- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸2- {1- (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸3- {1- (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸4- {1- (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-4-イル} β -フェノキシ

プロピオニ酸

2 - (1-ペンゼンスルホニルピペリジン-3-エン-4-イル) β -フェノキシプロピオニ酸

3 - (1-ペンゼンスルホニルピペリジン-3-エン-4-イル) β -フェノキシプロピオニ酸

4 - (1-ペンゼンスルホニルピペリジン-3-エン-4-イル) β -フェノキシプロピオニ酸

2 - (1-ペンゾイルピペリジン-3-エン-4-イル) β -フェノキシプロピオニ酸

3 - (1-ペンゾイルピペリジン-3-エン-4-イル) β -フェノキシプロピオニ酸

4 - (1-ペンゾイルピペリジン-3-エン-4-イル) β -フェノキシプロピオニ酸

2 - {1 - (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} β -フェノキシプロピオニ酸

3 - {1 - (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} β -フェノキシプロピオニ酸

4 - {1 - (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} β -フェノキシプロピオニ酸

2 - {1 - (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-3-エン-4-イル} β -フェノキシプロピオニ酸

3 - {1 - (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-3-エン-4-イル} β -フェノキシプロピオニ酸

4 - {1 - (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-3-エン-4-イル} β -フェノキシプロピオニ酸

2 - (1-ペンゼンスルホニル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオニ酸

3 - (1-ペンゼンスルホニル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオニ酸

4 - (1-ペンゼンスルホニル-4-ヒドロ- β -ペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオン酸
2 - (1-ペンゾイル-4-ヒドロキシペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオン酸
3 - (1-ペンゾイル-4-ヒドロキシペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオン酸
4 - (1-ペンゾイル-4-ヒドロキシペリジン-4-イル) β -フェノキシプロピオン酸
2 - {1 - (4-ブロムベンゼンスルホニル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸
3 - {1 - (4-ブロムベンゼンスルホニル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸
4 - {1 - (4-ブロムベンゼンスルホニル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸
2 - {1 - (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸
3 - {1 - (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸
4 - {1 - (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸
2 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
2 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸
2 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} α -フェノキシ酢酸
3 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
3 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸
3 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} α -フェノキシ酢酸
4 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

4- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸

4- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} γ -フェノキシ酪酸

2- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

2- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸

2- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} γ -フェノキシ酪酸

3- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

3- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸

3- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} γ -フェノキシ酪酸

4- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

4- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸

4- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} γ -フェノキシ酪酸

2- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

2- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸

2- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} γ -フェノキシ酪酸

3- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

3- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸

3- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} γ -フェノキシ酪酸

4- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

4- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸

4- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} γ -フェノキシ酪酸

2- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

2- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロピオン酸

ピオニ酸

2- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} ターフェノキシ酪酸

3- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酪酸

3- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロ

ピオニ酸

3- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} ターフェノキシ酪酸

4- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酪酸

4- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェノキシプロ

ピオニ酸

4- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} ターフェノキシ酪酸

2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ
酪酸

2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノ
キシプロピオニ酸

2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} ターフェノ
キシ酪酸

3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ
酪酸

3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノ
キシプロピオニ酸

3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} ターフェノ
キシ酪酸

4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ
酪酸

4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノ
キシプロピオニ酸

4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} ターフェノ
キシ酪酸

2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ

酢酸

2 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸

2 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} τ -フェノキシ酪酸

3 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸

3 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} τ -フェノキシ酪酸

4 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

4 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸

4 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} τ -フェノキシ酪酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} τ -フェノキシ酪酸

3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノキシプロピオン酸

3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} τ -フェノキシ酪酸

4 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ
酢酸

4 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノ
キシプロピオン酸

4 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} γ -フェノ
キシ酪酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ
酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノ
キシプロピオン酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} γ -フェノ
キシ酪酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ
酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノ
キシプロピオン酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} γ -フェノ
キシ酪酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ
酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェノ
キシプロピオン酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} γ -フェノ
キシ酪酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
フェノキシ酢酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 β -フェノキシプロピオン酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

ターフェノキシ酪酸

3 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

フェノキシ酢酸

3 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

β -フェノキシプロピオン酸

3 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

ターフェノキシ酪酸

4 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

フェノキシ酢酸

4 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

β -フェノキシプロピオン酸

4 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

ターフェノキシ酪酸

2 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

フェノキシ酢酸

2 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

β -フェノキシプロピオン酸

2 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

ターフェノキシ酪酸

3 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

フェノキシ酢酸

3 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

β -フェノキシプロピオン酸

3 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

ターフェノキシ酪酸

4 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

フェノキシ酢酸

4 - {1 - (1 - (1 - ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル)}

β -フェノキシプロピオン酸

4 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 τ -フェノキシ酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 フェノキシ酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 β -フェノキシプロピオン酸

2 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 τ -フェノキシ酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 フェノキシ酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 β -フェノキシプロピオン酸

3 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 τ -フェノキシ酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 フェノキシ酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 β -フェノキシプロピオン酸

4 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 τ -フェノキシ酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 フェノキシ酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 β -フェノキシプロピオン酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 τ -フェノキシ酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
 フェノキシ酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

β -フェノキシプロピオン酸

3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 α -フェノキシ酪酸

4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

フェノキシ酢酸

4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 β -フェノキシプロピオン酸

4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 α -フェノキシ酪酸

2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

フェノキシ酢酸

2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

 β -フェノキシプロピオン酸

2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

 α -フェノキシ酪酸

3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

フェノキシ酢酸

3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

 β -フェノキシプロピオン酸

3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

 α -フェノキシ酪酸

4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

フェノキシ酢酸

4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

 β -フェノキシプロピオン酸

4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

 α -フェノキシ酪酸

2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

フェノキシ酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} β -フェノキシプロピオン酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} γ -フェノキシ酪酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} フェノキシ酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} β -フェノキシプロピオン酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} γ -フェノキシ酪酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} フェノキシ酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} β -フェノキシプロピオン酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} γ -フェノキシ酪酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} フェノキシ酢酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} β -フェノキシプロピオン酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} γ -フェノキシ酪酸

3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} フェノキシ酢酸

3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} β -フェノキシプロピオン酸

3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} γ -フェノキシ酪酸

4 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル}

イル} フェノキシ酢酸

4-{1-(1-ナフタレンスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} β -フェノキシプロピオン酸

4-{1-(1-ナフタレンスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} γ -フェノキシ酪酸

2-{1-(1-ナフタレンカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} フェノキシ酢酸

2-{1-(1-ナフタレンカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} β -フェノキシプロピオン酸

2-{1-(1-ナフタレンカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} γ -フェノキシ酪酸

3-{1-(1-ナフタレンカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} フェノキシ酢酸

3-{1-(1-ナフタレンカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} β -フェノキシプロピオン酸

3-{1-(1-ナフタレンカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} γ -フェノキシ酪酸

4-{1-(1-ナフタレンカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} フェノキシ酢酸

4-{1-(1-ナフタレンカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} β -フェノキシプロピオン酸

4-{1-(1-ナフタレンカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} γ -フェノキシ酪酸

2-{1-(1-ナフタレンスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} α, α -ジメチルフェノキシ酢酸

3-{1-(1-ナフタレンスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} α, α -ジメチルフェノキシ酢酸

4-{1-(1-ナフタレンスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} α, α -ジメチルフェノキシ酢酸

2 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

3 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

4 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

2 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピ
 オン酸

2 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} γ -フェニル酪酸

3 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピ
 オン酸

3 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} γ -フェニル酪酸

4 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピ
 オン酸

4 - {4 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} γ -フェニル酪酸

2 - {4 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

2 - {4 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピ
 オン酸

オン酸

2 - {4 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} ターフェニル酷酸

3 - {4 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

3 - {4 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピオン酸

3 - {4 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} ターフェニル酷酸

4 - {4 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

4 - {4 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピオン酸

4 - {4 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} ターフェニル酷酸

2 - {4 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピオン酸

2 - {4 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} ターフェニル酷酸

3 - {4 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピオン酸

3 - {4 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} ターフェニル酷酸

4 - {4 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピオン酸

4 - {4 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} ターフェニル酷酸

2 - {4 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

2 - {4 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピオン酸

2 - {4 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} ターフェニル酷酸

3 - {4 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

3 - {4 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピオン酸

3 - {4 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} ターフェニル酷酸

4 - {4 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

4 - {4 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} β -フェニルプロピオン酸

オノ酸

4 - {4 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} α -フェニル酪酸
2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢
酸
2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニ
ルプロピオン酸
2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} α -フェニ
ル酪酸
3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢
酸
3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニ
ルプロピオン酸
3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} α -フェニ
ル酪酸
4 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢
酸
4 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニ
ルプロピオン酸
4 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} α -フェニ
ル酪酸
2 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢
酸
2 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニ
ルプロピオン酸
2 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} α -フェニ
ル酪酸
3 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢
酸
3 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニ

ルプロピオン酸

3 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} α -フェニル酪酸

4 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

4 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニルプロピオン酸

4 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} α -フェニル酪酸

2 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニルプロピオン酸

2 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} α -フェニル酪酸

3 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニルプロピオン酸

3 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} α -フェニル酪酸

4 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニルプロピオン酸

4 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} α -フェニル酪酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニルプロピオン酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} τ -フェニル酪酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニルプロピオン酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} τ -フェニル酪酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} β -フェニルプロピオン酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} τ -フェニル酪酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェニル酢酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} β -フェニルプロピオン酸

2 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} τ -フェニル酪酸

3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェニル酢酸

3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} β -フェニルプロピオン酸

3 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} τ -フェニル酪酸

4 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

フェニル酢酸

4 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 β -フェニルプロピオン酸

4 - {1 - (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 γ -フェニル酪酸

2 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

フェニル酢酸

2 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 β -フェニルプロピオン酸

2 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 γ -フェニル酪酸

3 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

フェニル酢酸

3 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 β -フェニルプロピオン酸

3 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 γ -フェニル酪酸

4 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

フェニル酢酸

4 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 β -フェニルプロピオン酸

4 - {1 - (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 γ -フェニル酪酸

2 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

イル} フェニル酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

 β -フェニルプロピオン酸

2 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-

 γ -フェニル酪酸

3 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} フェニル酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} β -フェニルプロピオン酸

3 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α -フェニル酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} フェニル酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} β -フェニルプロピオン酸

4 - {1 - (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α -フェニル酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} フェニル酢酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} β -フェニルプロピオン酸

2 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α -フェニル酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} フェニル酢酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} β -フェニルプロピオン酸

3 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α -フェニル酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} フェニル酢酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} β -フェニルプロピオン酸

4 - {1 - (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
 イル} α -フェニル酢酸

イル} フェニル酢酸

3-(4-ニコチノイルピペラジニル) フェノキシ酢酸

3-{4-(3-ピリジンスルホニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

3-(4-ニコチノイルピペラジニル) フェニル酢酸

3-{1-(3-ピリジンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3-(1-ニコチノイルピペリジン-4-イル) フェノキシ酢酸

3-{1-(3-ピリジンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3-(1-ニコチノイルピペリジン-4-イル) フェニル酢酸

3-{1-(3-ピリジンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェニル酢酸

3-(1-ニコチノイルピペリジン-3-エン-4-イル) フェニル酢酸

3-{1-(3-ピリジンスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3-(1-ニコチノイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) フェノキシ酢酸

3-{1-(3-ピリジンスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3-(1-ニコチノイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) フェニル酢酸

3-{4-(2-フランスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

3-{4-(2-フランカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

3-{4-(2-フランスルホニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

3-{4-(2-フランカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

3-{1-(2-フランスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3-{1-(2-フランカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3-{1-(2-フランスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3-{1-(2-フランカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3-{1-(2-フランスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェ

ノキシ酢酸

3-{1-(2-フランカルボニル)ピペリジン-3-エン-4-イル}フェ

ノキシ酢酸

3-{1-(2-フランスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}

フェノキシ酢酸

3-{1-(2-フランカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}

フェノキシ酢酸

3-{1-(2-フランスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}

フェニル酢酸

3-{1-(2-フランカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}

フェニル酢酸

3-{1-(2-フランスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}

α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

3-{1-(2-フランカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}

α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

3-{1-(2-フランスルホニル)ピペリジン-3-エン-4-イル}フェ

ニル酢酸

3-{1-(2-フランカルボニル)ピペリジン-3-エン-4-イル}フェ

ニル酢酸

3-{1-(3-ピリジンスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イ

ル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

3-{1-(4-ピリジンスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イ

ル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

3-(1-イソニコチノール-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) α , α

-ジメチルフェノキシ酢酸

3-{4-(2-チオフェンスルホニル)ピペラジニル}フェノキシ酢酸

3-(4-テノイルピペラジニル)フェノキシ酢酸

3-{4-(2-チオフェンスルホニル)ピペラジニル}フェニル酢酸

3-(4-テノイルピペラジニル)フェニル酢酸

3- {1- (2-チオフェンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ
酢酸

3- (1-テノイルピペリジン-4-イル) フェノキシ酢酸

3- {1- (2-チオフェンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢
酸

3- (1-テノイルピペリジン-4-イル) フェニル酢酸

3- {1- (2-チオフェンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
フェノキシ酢酸

3- (1-テノイルピペリジン-3-エン-4-イル) フェノキシ酢酸

3- {1- (2-チオフェンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}
フェニル酢酸

3- (1-テノイルピペリジン-3-エン-4-イル) フェニル酢酸

3- {1- (2-チオフェンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} フェノキシ酢酸

3- (1-テノイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) フェノキシ酢酸

3- {1- (2-チオフェンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

3- (1-テノイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) α , α -ジメチ
ルフェノキシ酢酸

3- {1- (2-チオフェンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-
イル} フェニル酢酸

3- (1-テノイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) フェニル酢酸

3- {4- (4-キノリンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

3- {4- (4-キノリンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

3- {4- (4-キノリンスルホニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

3- {4- (4-キノリンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

3- {1- (4-キノリンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢
酸

3- {1- (4-キノリンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3- {1- (4-キノリンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3- {1- (4-キノリンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3- {1- (4-キノリンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3- {1- (4-キノリンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3- {1- (4-キノリンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

3- {1- (4-キノリンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

3- {1- (4-キノリンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3- {1- (4-キノリンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3- {4- (2-インドールカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

3- {1- (2-インドールカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

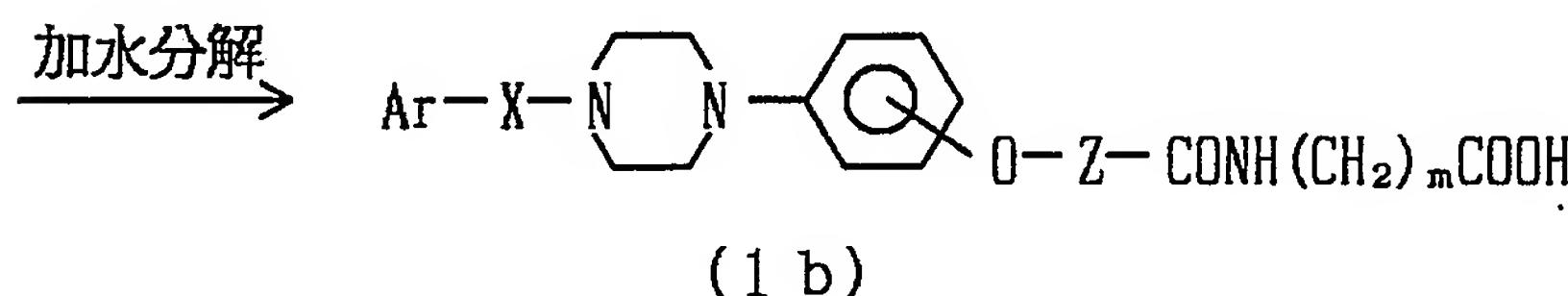
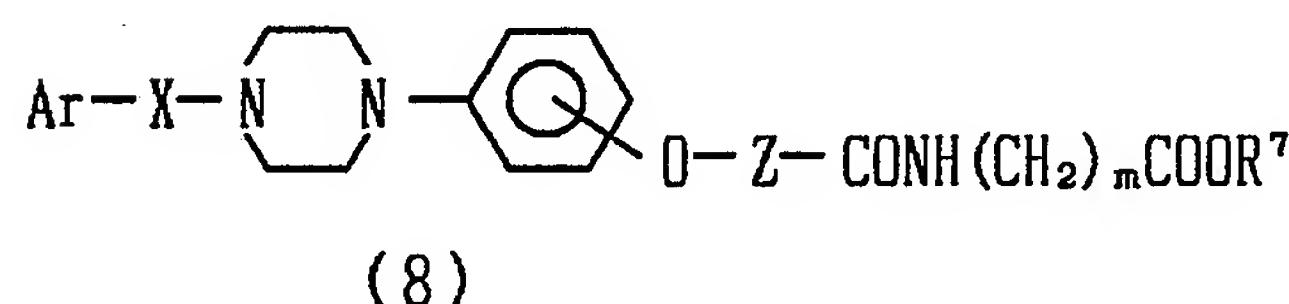
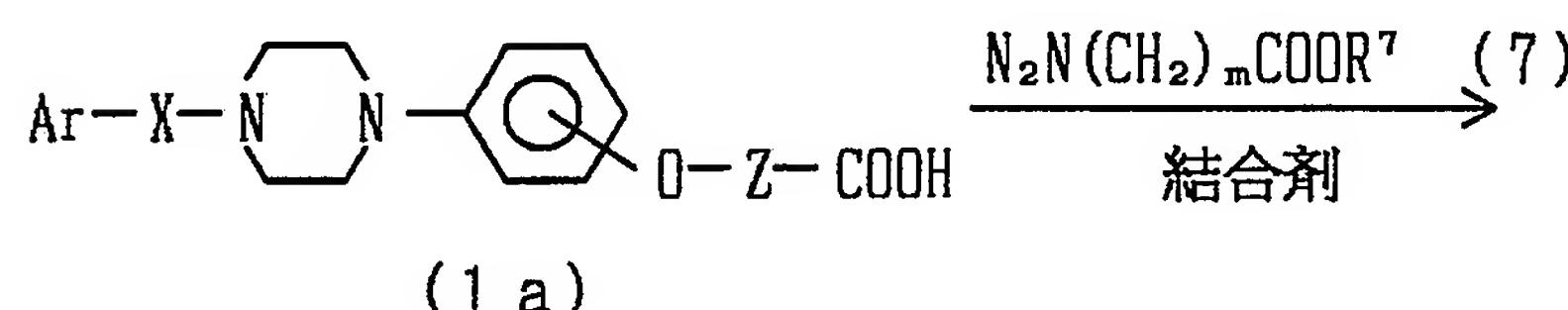
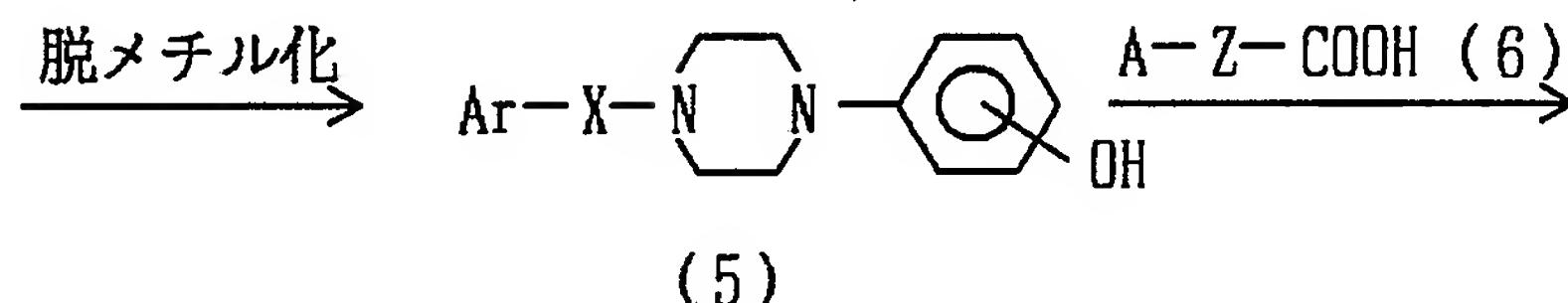
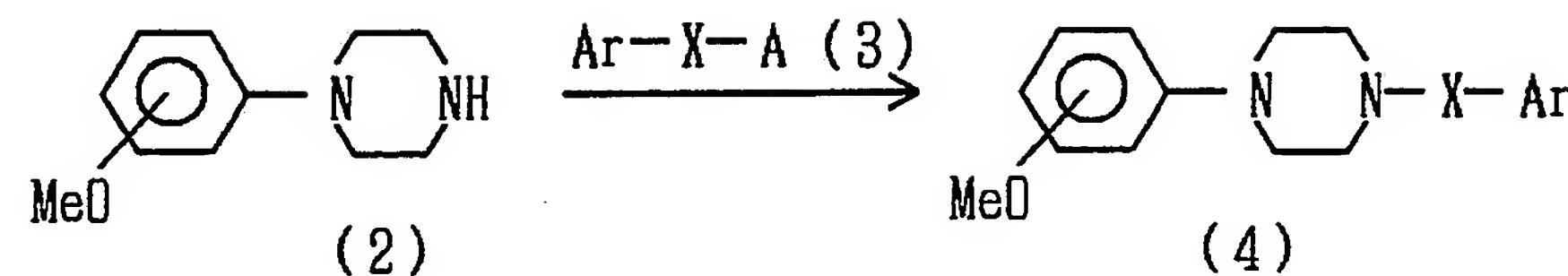
3- {1- (2-インドールカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3- {1- (2-インドールカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェノキシ酢酸

3- {1- (2-インドールカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸

本発明のアリールアミド誘導体(1)は、例えば、次の反応式1～5に従って製造することができる。

反応式1：



(式中、Aはハロゲン原子を、R⁷はアルキル基を示し、Ar、X、Z及びmは前記と同じ意味を示す)

即ち、1-アリールピペラジン誘導体(2)にアリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド(3)を反応させ、化合物(4)となし、これを脱メチル化し、化合物(5)を得る。次いで当該化合物(5)に化合物(6)を反応させれば、本発明のアリールアミド誘導体(1a)が得られる。さらに(1a)にアミノ酸誘導体(7)を反応せしめて化合物(8)とし、これを加水分解すれば本発明のアリールアミド誘導体(1b)が得られる。

以下、各反応工程を詳述する。

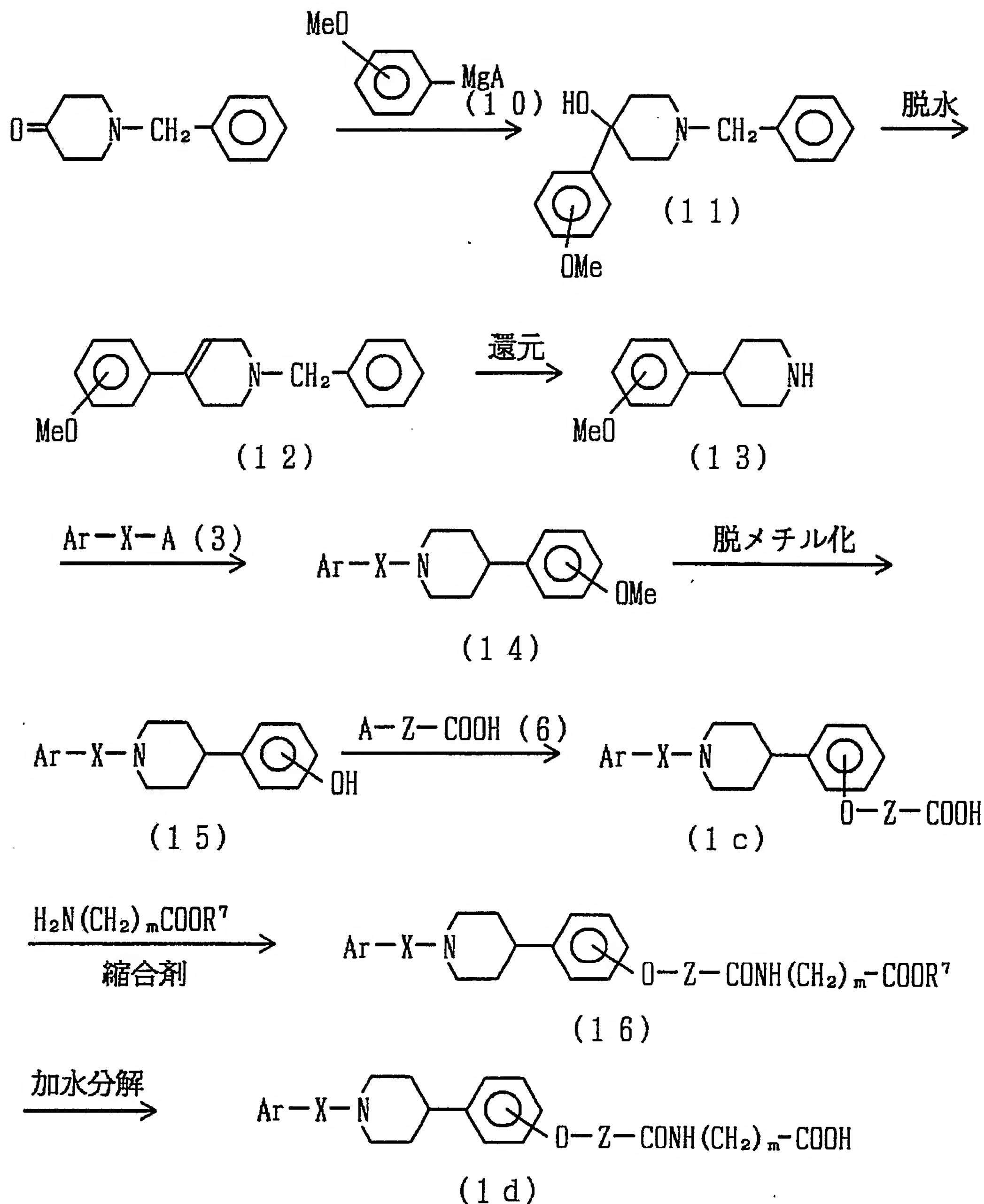
1-アリールピペラジン誘導体(2)とアリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド(3)との反応は、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等の反応に不活性な溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、0℃～室温で行なうのが好ましい。化合物(4)の脱メチル化は、塩化メチレン、クロロホルム等の反応に不活性な溶媒中、エタンチオール/無水塩化アルミニウム、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素を0℃～室温にて反応させるか、ピリジン塩酸塩等のピリジニウム塩と130～200℃で加熱溶融させることにより行なわれる。

化合物(5)と化合物(6)との反応は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、0～100℃で行なわれる。

また、(1a)と化合物(7)との反応は、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、エーテル等の反応に不活性な溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、0℃～室温にて行なうのが好ましい。

化合物(8)の加水分解は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基存在下、水、ジオキサン、アルコール等の混合溶媒中、室温にて行なわれる。

反応式 2 :



(式中、Ar、X、A、Z、R'及びmは前記と同じ意味を示す)

即ち、1-ベンジル-4-ピペリドン (9) にアリールマグネシウムハライド (10) を反応させ、化合物 (11) となし、これを脱水し化合物 (12) を得、これを還元して4-アリールピペリジン誘導体 (13) を得る。次いで、当該化合物 (13) にアリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド

(3) を反応させ化合物 (14) となし、これを脱メチル化し化合物 (15) を得る。さらに、当該化合物 (15) に化合物 (6) を反応させれば、本発明のアリールアミド誘導体 (1c) が得られる。次いで (1c) にアミノ酸誘導体 (7) を反応させて化合物 (16) とし、これを加水分解すれば本発明のアリールアミド誘導体 (1d) が得られる。

以下、各反応工程について詳述する。

1-ベンジル-4-ピペリドン (9) とアリールマグネシウムハライド (10) の反応は、テトラヒドロフラン、エーテル等の溶媒中、通常のグリニヤー反応として行なわれる。

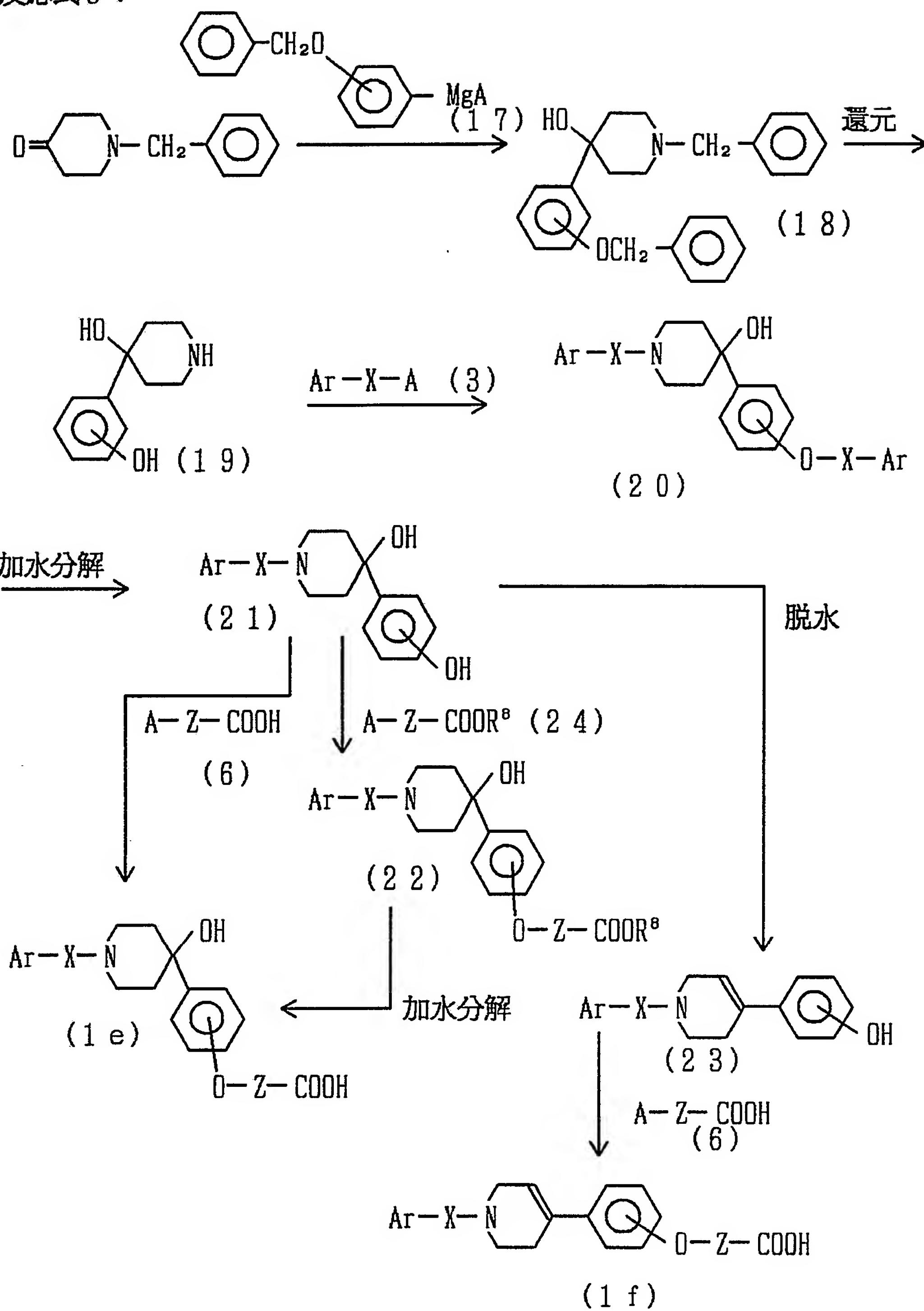
化合物 (11) の脱水反応は、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸の存在下、加熱還流することにより行なわれる。

化合物 (12) の還元は、通常の接触還元、例えばパラジウム-炭素を触媒として水素添加すればよい。

化合物 (13) から本発明のアリールアミド誘導体 (1c) への反応は、反応式1の化合物 (2) から化合物 (1a) の合成と同様の方法により行なうことができる。

また、(1c) から本発明のアリールアミド誘導体 (1d) への反応は、反応式1の化合物 (1b) の合成と同様の方法により行なうことができる。

反應式 3 :



(式中、 A_r 、 X 、 A 、 Z 及び m は前記と同じ意味を示し、 R^8 はアルキル基を示す)

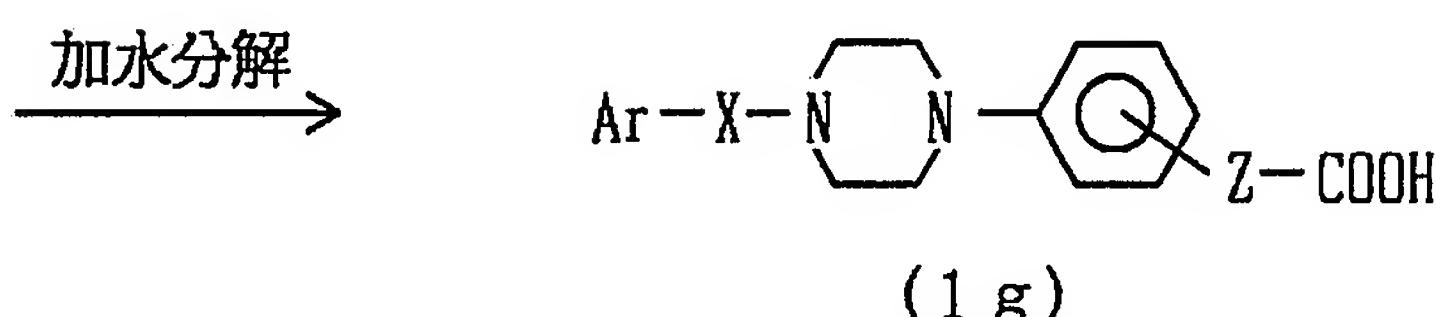
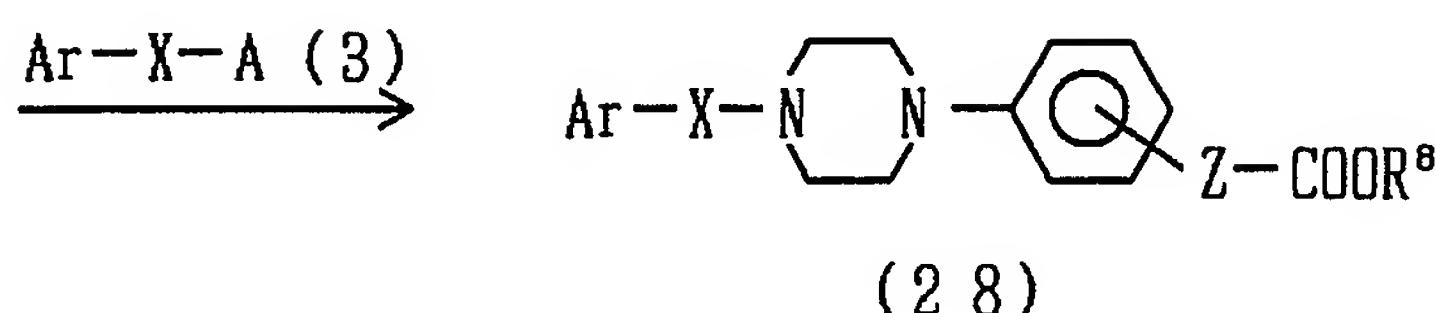
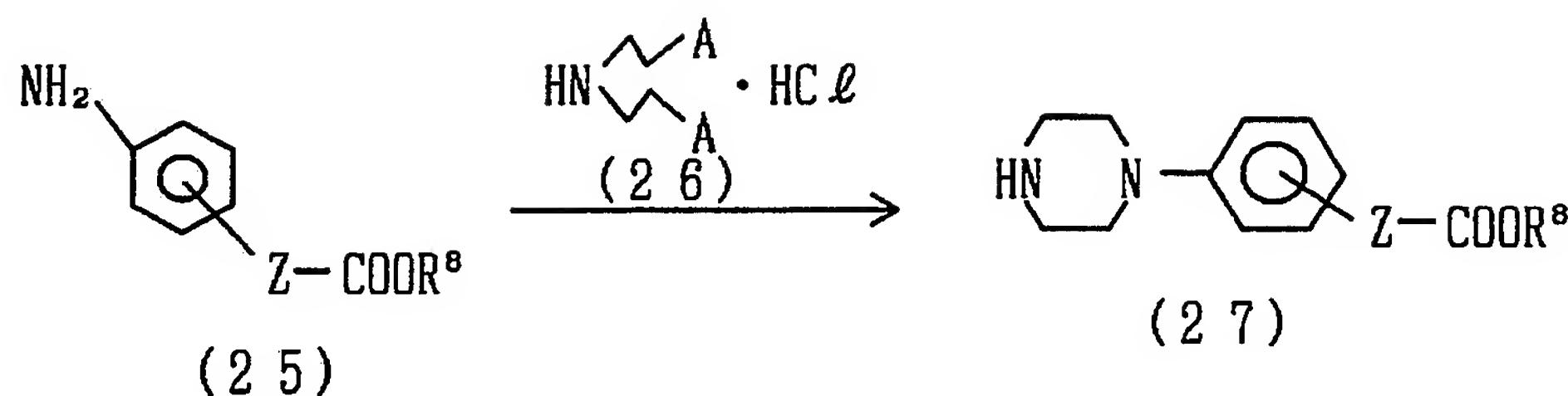
即ち、1-ベンジル-4-ピペリドン(9)にアリールマグネシウムハライド(17)を反応させ化合物(18)となし、これを還元し化合物(19)を得、これにアリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド(3)を反応させ化合物(20)となし、さらに加水分解して化合物(21)を得る。

次いで当該化合物(21)に化合物(6)を反応させれば、本発明のアリールアミド誘導体(1e)が得られる。同様に、化合物(21)に化合物(24)を反応させ、加水分解することにより、本発明のアリールアミド誘導体(1e)が得られる。さらに化合物(21)を脱水し化合物(23)となし、これに化合物(6)を反応させれば、本発明のアリールアミド誘導体(1f)が得られる。

詳細には、1-ベンジル-4-ピペリドン(9)とアリールマグネシウムハライド(17)を反応させて化合物(18)を製造するには、反応式2の化合物(9)から(11)を得る方法に準じて行なえばよい。化合物(18)から(19)への還元反応は、反応式2の化合物(12)から(13)を得る方法に準じて行なうことができる。

化合物(19)から(20)の反応は、反応式1の化合物(2)から(4)の反応に準じて行なうことができ、化合物(20)及び化合物(22)の加水分解は、反応式1の化合物(8)から(1b)の反応に準じて行なうことができる。さらに化合物(21)から(1e)及び(22)への反応は、反応式1の化合物(5)から(1a)の反応に準じて行なうことができ、化合物(21)から(23)への脱水反応は、反応式2の化合物(11)から(12)の合成方法に準じて行なうことができ、化合物(23)から(1f)への反応は、反応式1の化合物(5)から(1a)の合成方法に準じて行なうことができる。

反応式4：



(式中、Ar、X、A、Z及びR⁸は前記と同じ意味を示す)

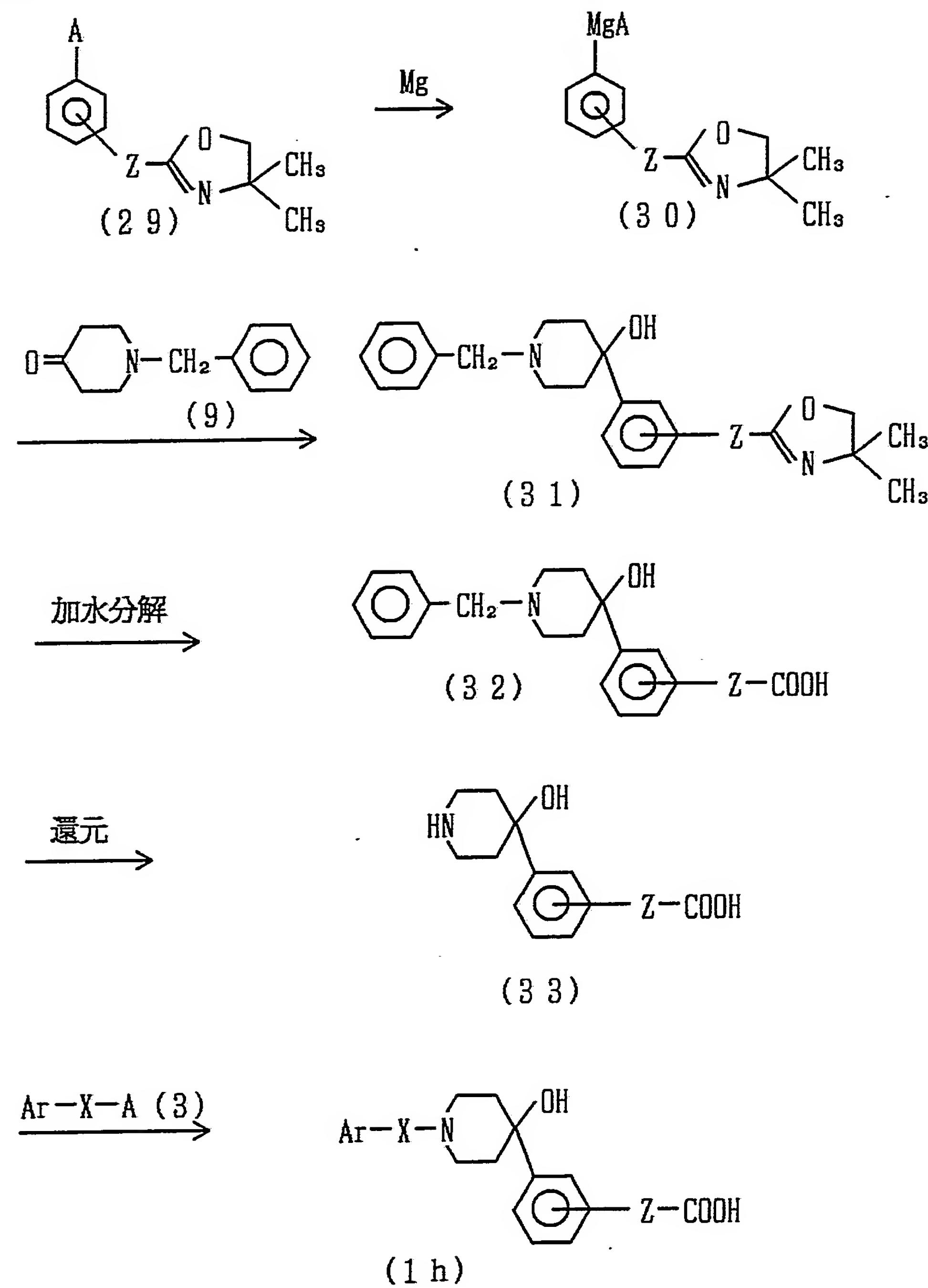
即ち、アリールアミノカルボン酸誘導体(25)に、ビス(2-ハロエチル)アミン塩酸塩(26)を反応させ、化合物(27)となし、これにアリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド(3)を反応させ、化合物(28)を得る。次いで、これを加水分解すれば本発明のアリールアミド誘導体(1g)が得られる。

以下各反応工程を詳述する。

アリールアミノカルボン酸誘導体(25)とビス(2-ハロエチル)アミン塩酸塩(26)との反応は、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、エタノール、メタノール等の反応に不活性な溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、加熱還流下に行なわれる。

化合物(27)から(28)の反応は、反応式1の化合物(2)から(4)の反応に準じて行なうことができ、(28)の加水分解は、反応式1の化合物(8)から(1b)の反応に準じて行なうことができる。

反応式 5 :



(式中、Ar、X、A及びZは前記と同じ意味を表わす)

即ち、アリールハロゲン誘導体 (29) をMgと反応させグリニヤー試薬 (30) となし、これと1-ベンジル-4-ピペリドン (9) と反応させ化合物

(31)を得る。次いでこれを加水分解し、化合物(32)となし、これを還元し化合物(33)を得る。さらに、アリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド(3)を反応させれば本発明のアリールアミド誘導体(1h)が得られる。

以下、各反応工程を詳述する。

グリニヤー試薬(30)は、アリールハロゲン誘導体(29)をエーテル、テトラヒドロフラン等の反応に不活性な溶媒中、触媒量のI₂存在下Mgと加熱還流することにより調製できる。化合物(9)とグリニヤー試薬(30)の反応は、反応式2の化合物(9)から(11)の合成と同様の方法により行なうことができる。

化合物(31)の加水分解は、通常の酸加水分解、例えばエタノール中、希塩酸を加え加熱還流すればよい。

化合物(32)の還元は、水酸化パラジウム-炭素を触媒として水素添加すればよい。

化合物(33)から本発明のアリールアミド誘導体(1h)への反応は、反応式1の(2)から(4)の反応に準じて行なうことができる。

このようにして得られた本発明のアリールアミド誘導体(1)の粗生成物は、溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の常法により精製することができる。

次に本発明のアリールアミド誘導体(1)の薬理作用を示す。

1. 出血時間の延長作用(インピボ)

実験動物として、1群5匹のマウスを用い、試験を行なった。

下記表1に示す被験化合物を経口投与し、その1時間後に尾の先端を切り、直ちにマウスをホルダーに入れ、尾の先端約2cmを37℃の生理食塩水に垂直に浸した。

尾を15秒間隔で上下させ、出血しなくなるまでこれを繰返した。

評価は、対照群より50%以上の出血時間の延長が観察された場合を有意差有りと判定し、その最小有効量(MED)を求めるこにより行なった。結果を表1に示す。

表1

	化合物	出血時間延長の最小有効量 (mg/kg)
本発明 化合物 (1)	9	50
	16	30
	21	50
比較化 合物	アスピリン	100
	BM13177	200

2. トロンボキサンA₂ (TXA₂) 受容体拮抗作用 (インピトロ)

らせん状に切ったラット大動脈標本を用いて試験を行なった。

0. 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のアトロピン、フェントラミン、メピラミン、シプロヘプタジン及び1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のプロプラノロール、インドメタシンを含む生理食塩水を浴槽内に入れ37℃に加温した。これに上記標本を懸垂し、トロンボキサンアゴニストのU-46619 (0. 01 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を加え収縮させた。次いで表2の被験化合物を加え、この収縮を50%以上抑制する最小阻害濃度 (MIC) を求めた。

結果を表2に示す。

表2

	化合物番号	血管収縮抑制最小阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
本発明 化合物 (1)	9	0.3
	16	0.2
	21	0.3
比較化 合物	BM13177	0.5

3. コレステロール減少作用

実験動物は、高コレステロールーコレイン酸の食餌を7日間与え過コレステロール血症としたマウス6匹 (1群3匹) を使用した。

被験化合物は、6日目と7日目にそれぞれ全投与量の半分ずつを経口投与した。次いで一夜絶食後、血清コレステロール濃度を測定し、対照群より15%以上の

血清コレステロール濃度を減少させたものを有意差有りと判定した。

その最小有効量 (M E D) を表 3 に示した。

表 3

化合物番号	コレステロール減少作用の最小有効量 (mg/kg)
本発明化合物 25	70
本発明化合物 60	30
比較化合物 ペザフィブラーート	100

上記の如く、本発明のアリールアミド誘導体 (1) は、優れた出血時間延長作用、トロンボキサン A₂受容体拮抗作用に基づく血小板凝集抑制作用、血管拡張作用、さらにコレステロール減少作用を有している。

また、本発明のアリールアミド誘導体 (1) は、マウスに 300 mg/kg 経口投与しても死亡例はなく安全であった。

本発明のアリールアミド誘導体 (1) 又はその塩を循環器官用剤として使用する場合、その投与量は、患者の体重、年齢、性別、投与方法、体調、病状等により異なるが、経口投与の場合、一日 10 ~ 200 mg、非経口投与の場合は、一日 0.1 ~ 20 mg 程度が適当である。

本発明のアリールアミド誘導体 (1) は通常の方法で錠剤、顆粒剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、散剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、注射剤、座薬、点滴剤、あるいはシロップ剤等の種々の剤形の医薬製剤として用いることができる。

固型製剤を製造するには、本発明のアリールアミド誘導体 (1) に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、增量剤、被覆剤、糖衣剤などを加えた後、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、座薬等とすることが好ましい。注射剤を調製する場合は、アリールアミド誘導体 (1) を注射用蒸留水等の水性担体にあらかじめ溶解、分散、乳化等するか、又は注射用の粉末にして、用事に溶解等すればよい。注射剤の投与方法としては、静脈内投与、門脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、皮下投与等が挙げられる。

実施例

次に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン(化合物番号34-10)

4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン0.32g(1.7mmol)を無水テトラヒドロフラン30mLに溶解し、さらにトリエチルアミンを加えた後室温攪拌下、p-クロルベンゼンスルホニルクロリド0.4g(1.9mmol)を少しずつ加えた。室温にて5時間攪拌後溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムに転溶し、水洗した。無水Na₂SO₄にて乾燥後、クロロホルムを減圧留去し、残渣をSiO₂カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出画分より無色結晶の目的物0.47g(収率77%)を得た。

実施例2

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(化合物番号34-2)

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン0.47g(1.3mmol)を無水塩化メチレン15mLに溶解し、これにエタンチオール0.60mL(8.0mmol)及び無水塩化アルミニウム0.50g(3.8mmol)を加え、室温にて3.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に氷水を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗した。無水Na₂SO₄にて乾燥後、クロロホルムを減圧留去することにより無色結晶の目的物0.45g(収率99%)を得た。

実施例3

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-3-エン(化合物番号34-8)

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン1.0g(2.7mmol)をトルエン100mLに溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物0.1gを加えて、ディーン-スターク(Dean-Stark)水分離器を取り付け、10時間攪拌還流した。

反応終了後、トルエンを留去することにより淡黄色油状物の目的物 0. 77 g (収率 81%) を得た。

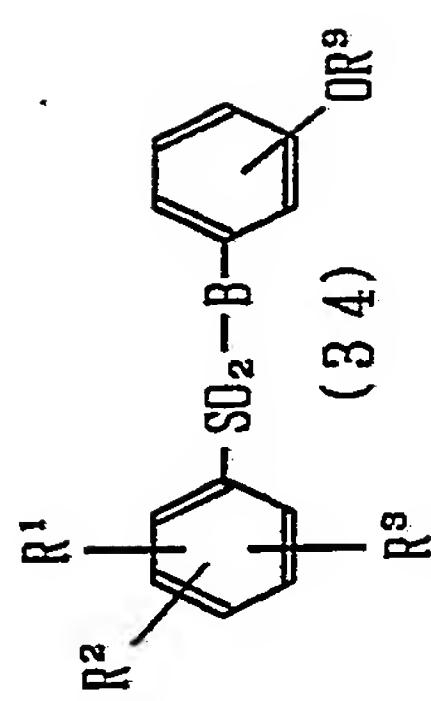
実施例 4

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン (化合物番号 34-7)

4-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン 2. 3 g (1.2 mmol) を無水テトラヒドロフラン 100 mL に溶解し、トリエチルアミン 2 mL (1.4. 3 mmol) 存在下、p-クロルベンゼンスルホニルクロリド 2. 6 g (1.2 mmol) を、室温で攪拌しながら少しづつ加えた。同温度で 24 時間攪拌後反応混液を減圧留去し、残渣をクロロホルム及びメタノールの混合溶媒に転溶し、水洗した。無水 Na_2SO_4 にて乾燥後、溶媒を減圧留去し残渣を SiO₂ カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出画分より無色結晶の目的物 2. 6 g (収率 58%) を得た。

以上、実施例 1 ~ 4 で得られた化合物及びこれらの実施例に準じて製造した化合物のデータを表 4 ~ 7 に示す。

表4



化合物番号	(2) 式 中				NMR δ ppm (CDCl ₃)	Mass $M^+(m/z)$
	R^1	R^2	R^3	R^9		
34-1	4-F	H	H	H	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3\text{O}-)$	1.84 (m, 4H), 2.34 (m, 3H), 3.92 (m, 2H), 5.20 (br, 1H), 6.72 (m, 3H), 7.24 (m, 3H), 7.94 (m, 2H)
34-2	4-Cl	"	"	"	"	1.90 (m, 4H), 2.36 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 6.76 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)
34-3	"	"	"	"	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3\text{O}-)$	1.50~2.10 (m, 4H), 2.10~3.30 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 6.64~7.44 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)
34-4	"	"	"	"	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3\text{O}-)$	351

5
卷

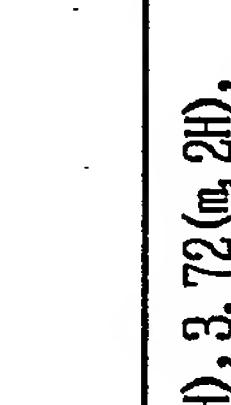
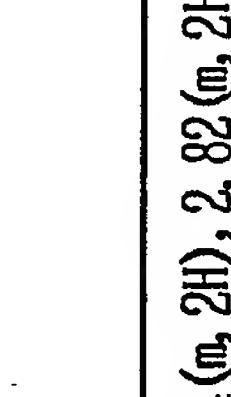
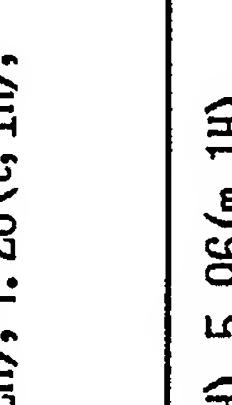
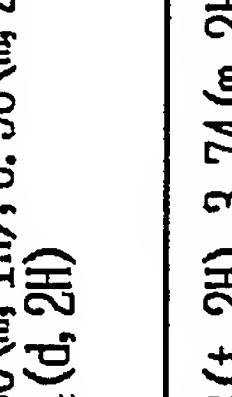
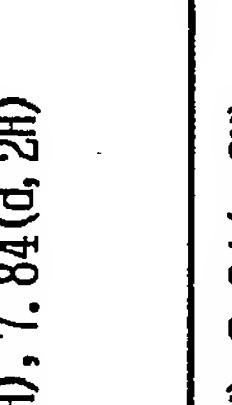
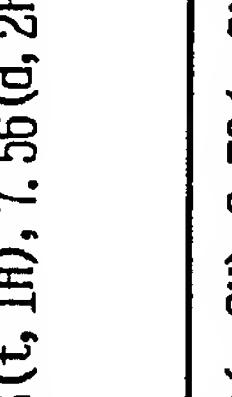
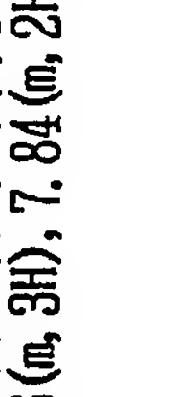
化合物 番 号	(2) 式 中					NMR δ ppm (CDCl ₃)	Mass M ⁺ (m/z)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁹			
34-5	2-Cl	4-Cl	5-Cl	H		419	
34-6	4-CF ₃	H	H	"		385	
34-7	4-Cl	"	"	"		367	
34-8	"	"	"	"		349	
34-9	4-F	"	"	"		349	

表 6

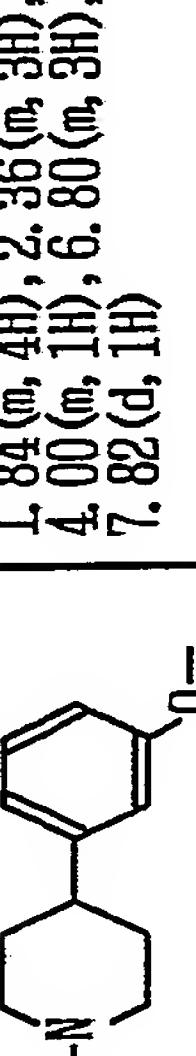
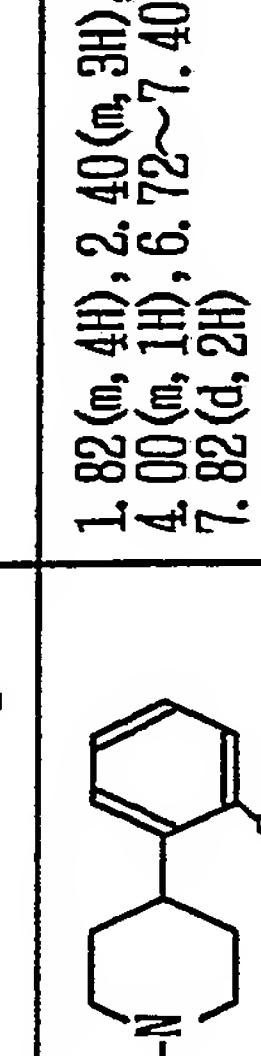
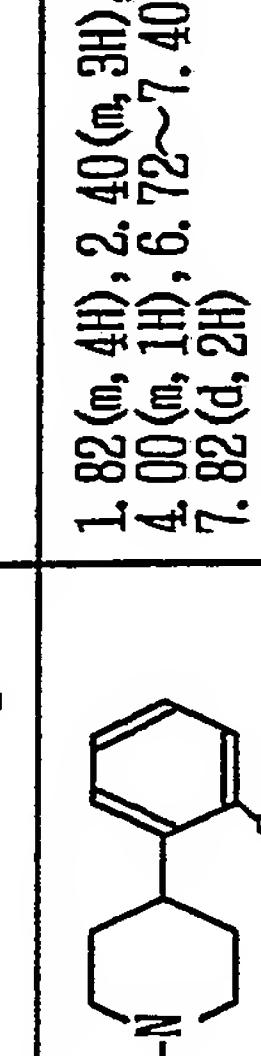
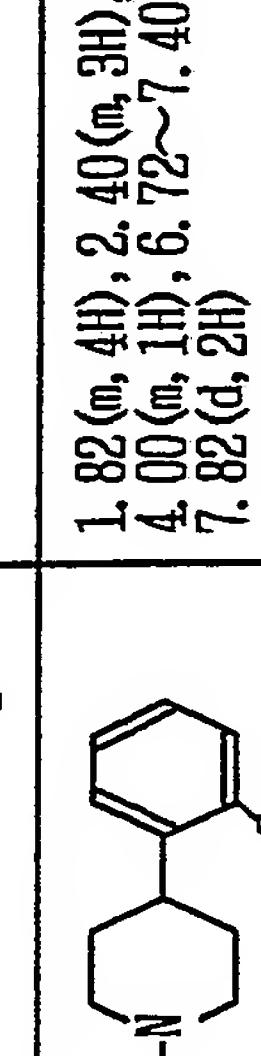
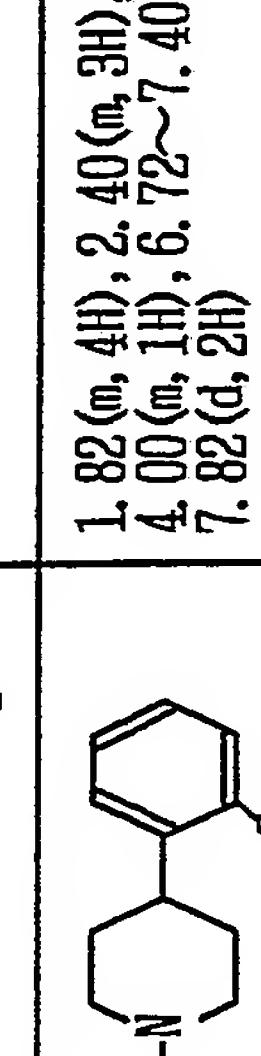
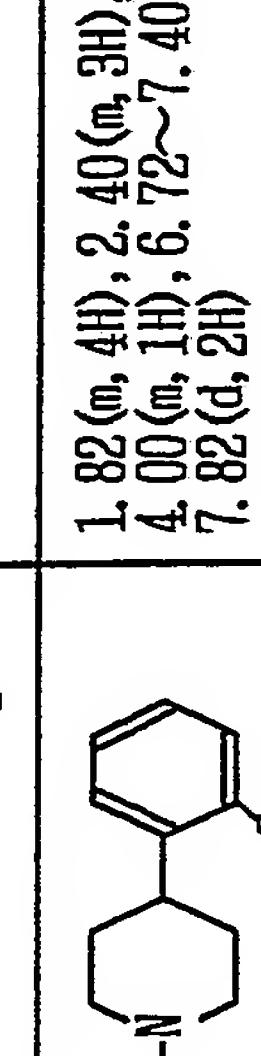
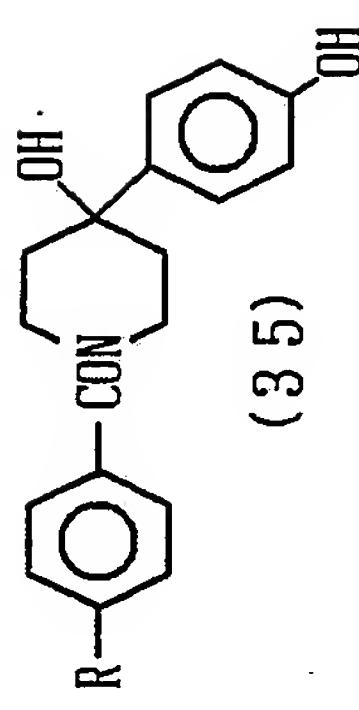
化合物番号	(2) 式 中					NMR δ ppm (CDCl ₃)	Mass M ⁺ (m/z)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁹	-B-  -		
34-10 4-Cl	H	H	CH ₃		 -	1.84 (m, 4H), 2.36 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.82 (d, 1H)	365
34-11	"	"	"	"	 -	1.82 (m, 4H), 2.40 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 6.72~7.40 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)	365
34-12	"	"	"	"	 -	1.84 (m, 4H), 2.38 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)	365
34-13 2-Cl	4-Cl	5-Cl	"	"	 -	1.20~2.10 (m, 4H), 2.30~3.40 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 6.84 (m, 3H), 7.70 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H)	433
34-14 4-ClF ₃		H	H	"	 -	1.90 (m, 4H), 2.40 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 7.28 (t, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.02 (d, 2H)	399

表7



	R	δ DMSO-d ₆	MS (M ⁺)
35-15	C ₂	1.60(br, 2H), 1.87(m, 2H), 3.20(br, 2H), 3.40(br, 2H), 5.00(s, 1H), 6.61(dd, 1H), 6.90(m, 2H), 7.09(t, 1H), 7.46(s, 4H), 9.13(s, 1H)	331
35-16	Br	1.60(br, 2H), 1.88(m, 2H), 1.50(s, 6H), 3.20(br, 2H), 3.42(br, 2H), 4.38(br, 1H), 6.63(dd, 1H), 6.92(m, 2H), 7.12(t, 1H), 7.40(d, 2H), 7.64(d, 2H), 9.15(s, 1H)	375
35-17	I		423

実施例 5

[3- {4- (クロルベンゼンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ] 酢酸
(化合物番号 9)

1- (4-クロルベンゼンスルホニル) -4- (3-ヒドロキシフェニル) ピペラジン 0. 45 g (1. 3 mmol) を 5% 水酸化ナトリウム水溶液 20 mL に溶解し、次いで 10% モノクロル酢酸水溶液 10 mL を加え、還流攪拌した。2 時間後に 10% モノクロル酢酸 10 mL を追加し 2 時間還流攪拌した後、さらに 5% 水酸化ナトリウム水溶液 20 mL 及び 10% モノクロル酢酸 10 mL を追加し 2 時間還流攪拌した。

反応終了後、反応混液に希塩酸を加え酸性とし、クロロホルムで抽出した。無水 Na_2SO_4 にて乾燥後クロロホルムを減圧留去し、残留物を酢酸エチル-石油エーテルにて結晶化し、無色結晶の目的物 0. 43 g (収率 81%) を得た。

実施例 6

[3- {4- (4-クロルベンゼンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ] 酢酸 (3-カルボキシプロピル) アミド (化合物番号 29)

[3- {4- (4-クロルベンゼンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ] 酢酸 (化合物番号 9) 1. 0 g (2. 4 mmol) を無水塩化メチレン 20 mL 及び無水テトラヒドロフラン 20 mL の混液に溶解し、これにカルボジイミダゾール 0. 60 g (3. 7 mmol) を加え、2 時間室温にて攪拌した。次いでトリエチルアミン 0. 50 mL (3. 6 mmol) を加えた後、 γ -アミノ-*n*-酪酸エチル塩酸塩 0. 50 g (3. 0 mmol) を加え、24 時間室温にて攪拌した。反応終了後、反応混液を減圧留去し、残留物をエタノール-エーテルにて結晶化し、エチルエステル 1. 14 g (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (CDCl_3) :

1.24 (t, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.36 (t, 2H), 3.20 (m, 8H), 3.44 (t, 2H),
4.14 (q, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.52 (m, 3H), 6.84 (br, 1H), 7.24 (t, 1H),
7.60 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

上記の結晶 1. 07 g (2. 0 mmol) をジオキサン 20 mL 及びメタノール 20 mL の混液に溶解し、これに 0. 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え室温にて

2時間攪拌した。反応終了後、反応混液に希塩酸を加え酸性とし、クロロホルムで抽出した。無水 Na_2SO_4 にて乾燥後、クロロホルムを減圧留去し、残留物を酢酸エチルにて結晶化し、無色結晶の目的物0.84g(収率83%)を得た。

実施例7

3-[1-(4-クロルベンゼンスルホニル)ピペリジン-4-イル]フェノキシ酢酸(化合物番号21)

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン0.45g(1.3mmol)をジオキサン30mlに溶解し、これに2N水酸化ナトリウム水溶液30ml及びモノクロル酢酸3.0g(31mmol)を含む水溶液20mlを加え、2時間還流攪拌した。さらに2N水酸化ナトリウム水溶液30ml及びモノクロル酢酸3.0g(31mmol)を含む水溶液20mlを加え、2時間還流攪拌したのち、再度同量の水酸化ナトリウム水溶液及びモノクロル酢酸水溶液を加え、2時間還流攪拌した。

反応終了後、反応混液に希塩酸を加え酸性とし、クロロホルムで抽出し、水洗し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、残留物を酢酸エチル-石油エーテルにて結晶化し、無色結晶の目的物0.44g(収率83%)を得た。

実施例8

3-[1-(4-クロルベンゼンスルホニル)ピペリジン-3-エン-4-イル]フェノキシ酢酸(化合物番号26)

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-3-エン0.43g(1.2mmol)をジオキサン30mlに溶解し、これに2N水酸化ナトリウム水溶液30ml及びモノクロル酢酸3.0g(31mmol)を含む水溶液20mlを加え、2時間還流攪拌した。

以下、実施例7と同様にして反応を行ない無色結晶の目的物0.42g(収率84%)を得た。

実施例9

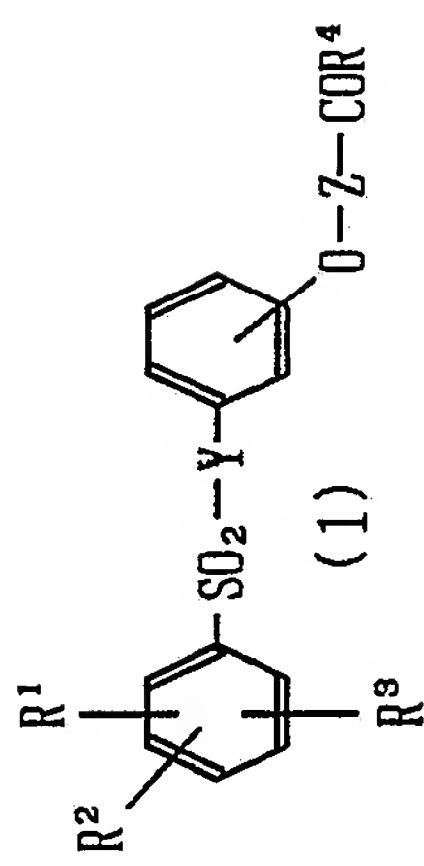
3-[1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]フェノキシ酢酸(化合物番号25)

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン0.47g (1.3mmol) をジオキサン30mlに溶解し、これに2N水酸化ナトリウム水溶液30ml及びモノクロル酢酸3.0g (31mmol) を含む水溶液20mlを加え、2時間還流攪拌した。

以下、実施例7と同様にして反応を行ない無色結晶の目的物0.45g (収率81%)を得た。

実施例5～9及びこれら実施例に準じて製造された化合物のデータを表8～表15に示す。

表8



化合物番号	(1) 式 中				NMR δ ppm(CDCl_3)	IR ν_{max} cm^{-1}	性状 (mp, °C)	
	R^1	R^2	R^3	R^4				
1	H	H	H	OH	- CH_2^-	3.28(m, 8H), 4.66(s, 2H), 7.24(m, 4H), 7.70(m, 3H), 7.86(m, 2H)	3200~2000, 1740, 1350, 1330, 1180	無色結晶 169~170
2	"	"	"	"	- N -	3.24(s, 8H), 4.68(s, 2H), 5.70(br, 1H), 6.58(m, 3H), 7.26(t, 1H), 7.70(m, 3H), 7.88(m, 2H)	3200~2000, 1740, 1710, 1350, 1340, 1190, 1170	無色結晶 131~133
3	"	"	"	"	- N -	3.20(s, 8H), 4.60(s, 2H), 6.94(s, 4H), 7.70(m, 3H), 7.86(m, 2H)	3200~2200, 1740, 1350, 1170	無色結晶 200~204 (分解)

६

化合物番号	(1) 式 中				NMR δ ppm (CDCl ₃)	IR ν _{max} cm ⁻¹	性状 (mp, °C)	
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
4	4-CH ₃	H	H	OH	-CH ₂ -	2.44(s, 3H), 3.20(m, 8H), 4.68(s, 2H), 6.56(m, 3H), 7.28(t, 1H), 7.30(br, 1H), 7.44(d, 2H), 7.78(d, 2H)	3300~2000, 1740, 1710, 1340, 1185 1160	無色結晶 159~160
5	2-CF ₃	"	"	"	"	3.30(m, 4H), 3.38(m, 4H), 4.62(s, 2H), 6.60(m, 3H), 7.24(t, 1H), 7.70~8.30(m, 4H)	3300~2000, 1740, 1710, 1350, 1310, 1140	無色結晶 157~158
6	3-CF ₃	"	"	"	"	3.24(s, 8H), 4.60(s, 2H), 6.56(m, 3H), 7.24(t, 1H), 7.64~8.20(m, 4H)	3300~2000, 1730, 1710, 1330, 1180, 1140	無色結晶 202~203
7	4-CF ₃	"	"	"	"	3.26(s, 8H), 4.62(s, 2H), 6.58(m, 3H), 7.26(t, 1H), 7.92(d, 2H), 8.04(d, 2H)	3300~2300, 1720, 1710, 1345, 1325, 1165, 1140	無色結晶 203~204
8	4-Cl	"	"	"	"	3.30(m, 8H), 4.68(s, 2H), 7.26(m, 4H), 7.62(d, 2H), 7.82(d, 2H)	3300~2000, 1735, 1350, 1175	無色結晶 163~164

表10

化合物番号	(1) 式 中				NMR δ ppm (CDCl ₃)	IR ν KBr cm ⁻¹	性状 (mp, °C)	
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
9 4-Cl	H	H	H	OH	-Y- -N -CH ₂ -	3.28(s, 8H), 4.62(s, 2H), 6.60(m, 3H), 7.26(t, 1H), 7.62(d, 2H), 7.84(d, 2H)	3200~2000, 1730, 1710, 1340, 1155	無色結晶 192~193
10 "	"	"	"	"	-N -CH ₂ -	3.18(s, 8H), 4.58(s, 2H), 6.94(s, 4H), 7.62(d, 2H), 7.82(d, 2H)	3300~2000, 1735, 1710, 1335, 1160,	無色結晶 188~189
11 2-Cl	"	"	"	"	-N -CH ₂ -	3.24(m, 4H), 3.44(m, 4H), 4.60(s, 2H), 6.60(m, 3H), 7.24(t, 1H), 7.60(m, 3H), 8.16(m, 1H)	3300~2000, 1730, 1705, 1350, 1340, 1150	無色結晶 166~167
12 3-Cl	"	"	"	"	"	3.20(s, 8H), 4.60(s, 2H), 6.56(m, 3H), 7.24(t, 1H), 7.68(m, 3H), 7.86(m, 1H)	3300~2300, 1715, 1340, 1165	無色結晶 155~156

表11

化合物番号	(1) 式中					NMR δ ppm (CDCl ₃)	IR ν max cm ⁻¹	性状 (mp, °C)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Z			
13	3-Cl	4-Cl	H	OH	-CH ₂ -		3.24 (s, 8H), 4.60 (s, 2H), 6.54 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.96 (m, 1H)	3300~2000, 1730, 1705, 1340, 1150 無色結晶 200~201
14	2-Cl	"	5-Cl	"	"		3.28 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 6.58 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.24 (s, 1H)	3200~2000, 1735, 1705, 1350, 1160 無色結晶 188~189
15	4-F	H	H	"	"		3.22 (m, 8H), 4.60 (s, 2H), 6.56 (m, 3H), 7.32 (m, 3H), 7.90 (m, 2H)	3300~2000, 1710, 1340, 1170, 1155 無色結晶 175~176
16	4-Br	"	"	"	"		3.26 (s, 8H), 4.60 (s, 2H), 6.60 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.76 (m, 4H)	3200~2000, 1720, 1355, 1345, 1180, 1160 無色結晶 201~202

表12

化合物番号	(1) 式 中				NMR δ ppm(CDCl ₃)	IR ν _{max} KBr cm ⁻¹	性状 (mp, °C)	
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
17 4-I	H	H	OH	Z	-Y-	3.20(s, 8H), 4.56(s, 2H), 4.80(br, 1H), 6.52(m, 3H), 7.20(t, 1H), 7.52(d, 2H), 8.00(d, 2H)	3200~2000, 1735, 1345, 1150	無色結晶 206~207
18 4-OC ₂ H ₅ COOH	"	"	"	"	"	3.02(m, 4H), 3.18(m, 4H), 3.60(s, 2H), 3.84(s, 2H), 6.50(m, 3H), 7.18(t, 1H), 7.22(d, 2H), 7.78(d, 2H), <Solv. DMSO-d ₆ >	3300~2000, 1735, 1710, 1340, 1150	無色結晶 212~213
19 4-CF ₃	"	"	"	"	-Y-	1.90(m, 4H), 2.40(m, 3H), 3.90(br, 1H), 4.04(br, 1H), 4.60(s, 2H), 6.84(m, 3H), 7.30(t, 1H), 7.88(d, 2H), 8.04(d, 2H)	3300~2000, 1720, 1325, 1160	無色結晶 157~158

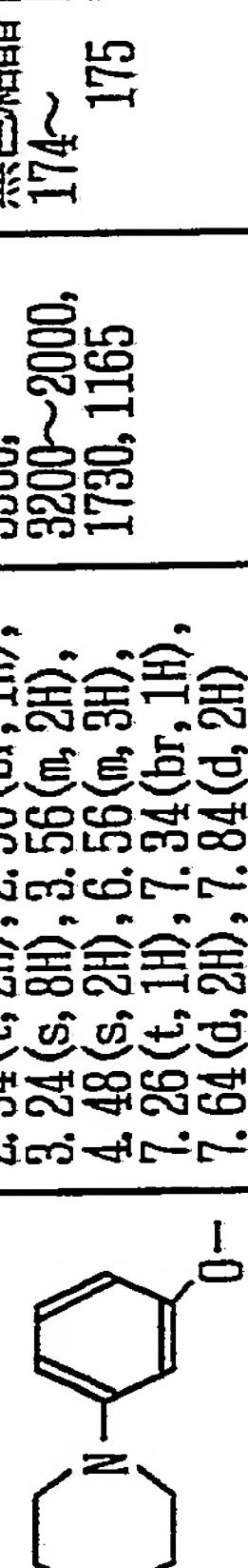
表13

化合物番号	(1) 式 中					NMR δ ppm (CDCl ₃)	IR ν _{max} cm ⁻¹	性状 (mp, °C)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Z			
20 4-Cl	H	H	OH	-CH ₂ -	-	1.90 (m, 4H), 2.42 (m, 3H), 3.88 (br, 1H), 4.00 (br, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.68~7.40 (m, 4H), 7.60 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)	3300~2000, 1725, 1350, 1160	無色結晶 197~198
21	"	"	"	"	"	1.86 (m, 4H), 2.38 (m, 3H), 3.90 (br, 1H), 4.04 (br, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.00 (br, 1H), 6.86 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)	3300~2000, 1725, 1335, 1165	無色結晶 159~160
22	"	"	"	"	"	1.84 (m, 4H), 2.38 (m, 3H), 3.86 (br, 1H), 4.00 (br, 1H), 4.60 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)	3300~2000, 1735, 1705, 1345, 1160	無色結晶 189~190
23 2-Cl	4-Cl	4-Cl	5-Cl	"	"	1.90 (m, 4H), 2.36~3.24 (m, 3H), 3.92 (br, 1H), 4.06 (br, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.86 (m, 3H), 7.30 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.24 (s, 1H)	3200~2000, 1720, 1360, 1170	無色結晶 171~172

表 1 4

化合物番号	(1) 式中				NMR δ ppm(CDCl ₃)	IR ν KBr cm ⁻¹	性状 (mp, °C)	
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
24	4-F	H	H	OH	-CH ₂ -	1.84(m, 4H), 2.36(m, 3H), 3.88(br, 1H), 4.02(br, 1H), 4.62(s, 2H), 6.80(m, 3H), 7.32(m, 3H), 7.88(m, 2H)	3300~2000, 1735, 1700, 1335, 1170, 1150	無色結晶 152~153
25	4-Cl	"	"	"	"	1.76(m, 2H), 2.10(m, 2H), 2.80(m, 2H), 3.70(m, 2H), 4.64(s, 2H), 6.84(m, 1H), 7.08(m, 2H), 7.34(t, 1H), 7.60(d, 2H), 7.84(d, 2H)	3500, 3300~2000, 1755, 1730, 1320, 1170	無色結晶 143~144
26	"	"	"	"	"	2.60(m, 2H), 3.32(t, 2H), 3.80(m, 2H), 4.62(s, 2H), 6.00(m, 1H), 6.96(m, 3H), 7.30(t, 1H), 7.60(d, 2H), 7.86(d, 2H)	3200~2000, 1740, 1710, 1345, 1155	無色結晶 176~177
27	"	"	"	NHCH ₂ COOH	"	3.20(s, 4H), 3.24(s, 4H), 4.02(d, 2H), 4.50(s, 2H), 6.56(m, 3H), 7.24(t, 1H), 7.64(d, 2H), 7.70(br, 1H), 7.84(d, 2H)	3380, 3200~2000, 1720, 1340, 1160	無色結晶 204~205

表 15

化合物番号	(1) 式 中				NMR δ ppm (CDCl_3)	IR ν_{max} cm^{-1}	性状 (mp, °C)
	R^1	R^2	R^3	R^4			
28 4-Cl	H	H	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	$-\text{CH}_2-$		2.54(t, 2H), 2.90(br, 1H), 3.24(s, 8H), 3.56(m, 2H), 4.48(s, 2H), 6.56(m, 3H), 7.26(t, 1H), 7.34(br, 1H), 7.64(d, 2H), 7.84(d, 2H)	3360, 3200~2000, 1730, 1165 無色結晶 174~175
29	"	"	"	$\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	"	1.86(m, 2H), 2.32(t, 2H), 3.24(m, 8H), 3.44(m, 2H), 4.46(s, 2H), 6.56(m, 3H), 7.16(br, 1H), 7.24(t, 1H), 7.62(d, 2H), 7.82(d, 2H)	3360, 3200~2000, 1710, 1345, 1160 無色結晶 162~163
30 4-Br	"	"	"	OH	$-(\text{CH}_2)_5-$	2.10(m, 2H), 2.52(t, 2H), 3.56(s, 8H), 4.08(t, 2H), 6.80~7.20(m, 3H), 7.40(m, 1H), 7.76(d, 2H), 7.88(d, 2H)	3200~2000, 1690, 1555, 1170, 1160 無色結晶 177~178
31	"	"	"	OH	CH_3 -C- CH_3	1.58(s, 6H), 3.20(s, 8H), 6.54(m, 3H), 7.20(m, 1H), 7.70(d, 2H), 7.82(d, 2H), "	3400~2000, 1700, 1340, 1150 無色結晶 157~158

実施例 10

3- {1- (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸 (化合物番号 6.0)

{1- (4-ブロムベンゾイル) -4- (2-ヒドロキシフェニル) -4-ヒドロキシピペリジン 8.01 mg を炭酸カリウム 1.20 g (8.68 mmol) 存在下、 α -ブロモイソ酪酸エチル 4.00 g (20.5 ml) 中で外温 100 °C にて 9 時間攪拌した。反応終了後反応混液を冷却し、さらに水を加えた後、クロロホルムにて抽出した。次いで芒硝乾燥後、クロロホルム及び残存 α -ブロモイソ酪酸エチルを減圧留去し、3- {1- (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシピペラリジン-4-イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸エチルの油状物 9.02 mg (86.4%) を得た。

このようにして得られた、3- {1- (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸エチル 7.8 mg をメタノール 5.0 ml、ジオキサン 5.0 ml の混合溶液に溶解し、さらに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 5.0 ml を加え、1 時間室温にて攪拌した。反応終了後、希塩酸を加えて液性を酸性とした後、クロロホルムにて抽出し、芒硝乾燥した。次いでクロロホルムを減圧留去後得られた結晶をエーテル及び石油エーテルの混合溶媒で粉碎し、3- {1- (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} α , α -ジメチルフェノキシ酢酸の無色結晶 6.3 mg (85%) を得た。

実施例 11

3- {4- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペラジニル} フェニル酢酸 (化合物番号 3.6)

3-アミノフェニル酢酸エチル 4.80 mg (2.68 mmol)、ビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 4.80 mg (2.70 mmol) 及びトリエチルアミン 0.50 ml (3.61 mmol) をメタノール中に加え、100 時間還流攪拌を行なった。反応終了後反応混液を減圧留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、液性を弱アルカリ性とした後、クロロホルムにて抽出し、芒硝乾燥後、減圧留去した。次いで残渣油状物をシリカゲル 3.0 g を用いてカラムクロマトグ

ラフィーを行ない、10% MeOH/CHCl₃溶出部を減圧留去し、3-(1-ピペラジニル)フェニル酢酸エチルの油状物350mg(52.7%)を得た。

このようにして得られた、3-(1-ピペラジニル)フェニル酢酸エチル220g(0.887mmol)を無水テトラヒドロフラン20mlに溶解し、さらに、トリエチルアミン0.50ml(3.61mmol)を加えた後、室温攪拌にて少量ずつ、p-ブロモベンゼンスルホニルクロライド300mg(1.17mmol)を加え、その後、一夜室温にて攪拌した。反応終了後、反応混液を減圧留去し、3-(4-(4-ブロムベンゼンスルホニル)ピペラジニル)フェニル酢酸エチル414mg(定量的)を得た。

このようにして得られた、3-(4-(4-ブロムベンゼンスルホニル)ピペラジニル)フェニル酢酸エチル414mg(0.887mmol)をジオキサン10ml、メタノール10mlの混合溶媒に溶解し、さらに1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて室温にて1時間攪拌した。反応終了後、希塩酸を加えて液性を酸性とした後、クロロホルムにて抽出し、芒硝乾燥した。次いでクロロホルムを減圧留去後、得られた結晶をエーテル及び石油エーテルの混合溶媒で粉碎し、3-(4-(4-ブロムベンゼンスルホニル)ピペラジニル)フェニル酢酸の無色結晶325mg(83.5%)を得た。

実施例5~11の方法に準じて、次の表16~表24に示す本発明化合物(1)を製造した。これらのデータを同表に示す。

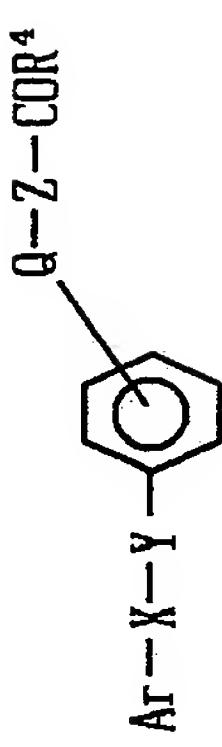
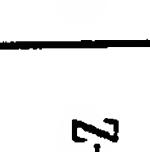
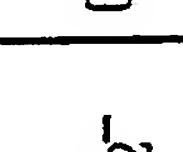
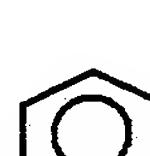
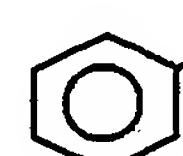
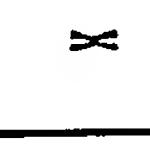
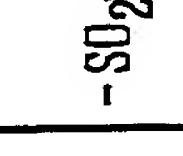
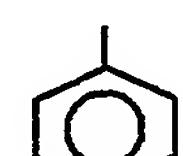


表16

化合物番号	(1) 式 中				NMR δ ppm (CDCl ₃)	IR ν KBr cm ⁻¹	性状 (mp, °C)
	Ar	X	Y	Z			
32		-SO ₂ -		-CH ₂ -	1.96 (m, 4H), 2.32 (m, 3H), 3.84 (br, 1H), 3.96 (br, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.76 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.72 (d, 2H)	3300~2000, 1730, 1340, 1160	無色結晶 154~155
33		"		"	3.24 (s, 8H), 4.58 (s, 2H), 6.50 (m, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.18 (dt, 1H), 8.84 (m, 1H), 9.00 (m, 1H)	3200~2200, 1740, 1350, 1180	無色結晶 210~211
34		"	"	-CH ₂ -	" 3.17 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 6.80 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.79 (m, 2H)	3400~2000, 1700, 1320, 1170	無色結晶 169~170
35		"	"	"	3.20 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.22 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.73 (d, 2H)	3400~2000, 1700, 1340, 1160	無色結晶 201~202

表17

化 合 物 番 号	(1) 式 中				性 状 (mp, °C)			
	Ar	X	Y-Z	R				
36	Br			-SO ₂ ⁻	3.18(s, 8H), 3.56(s, 2H), 6.78(m, 3H), 7.22(t, 1H), 7.68(s, 4H)	3200~2000, 1705, 1340, 1160	無色結晶 213~214	
37	CH ₃			OH	"	2.44(s, 3H), 3.16(t, 4H), 3.25(t, 4H), 3.58(s, 2H), 6.81(m, 3H), 7.21(dd, 1H), 7.35(d, 2H), 7.67(d, 2H)	3400~2000, 1690, 1335, 1160	無色結晶 174~175
38	CH ₃ O			-CH ₂ ⁻	"	3.17(m, 4H), 3.26(m, 4H), 3.58(s, 2H), 3.88(s, 3H), 6.83(m, 3H), 7.01(d, 2H), 7.22(t, 1H), 7.73(d, 2H)	3300~2000, 1690, 1340, 1160	無色結晶 187~188
39	CH ₂ =CH			-	"	3.23(m, 8H), 3.58(s, 2H), 5.45(d, 1H), 5.89(d, 1H), 6.76(dd, 1H), 6.82(m, 3H), 7.22(m, 1H), 7.56(d, 2H), 7.74(d, 2H)	3300~2000, 1690, 1340, 1160	無色結晶 177~178

18

61

表 20

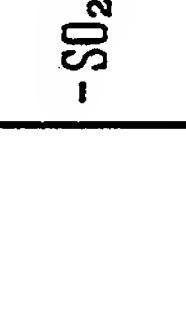
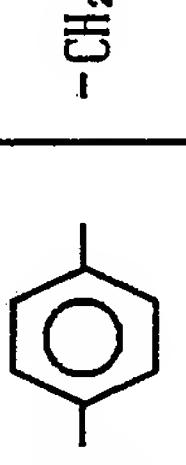
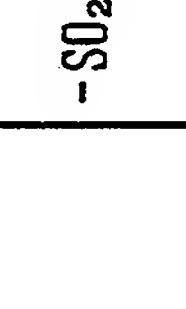
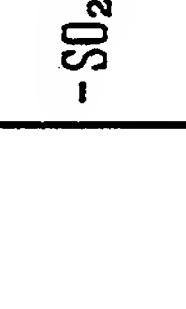
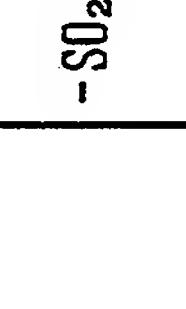
化合物番号	(1) 式 中			IR ν_{max} cm ⁻¹	NMR δ ppm (CDCl ₃)	性状 (mp, °C)	
	Ar	X	Y-Z				
48				OH	3. 16(m, 4H), 3. 33(m, 4H), 3. 53(s, 2H), 6. 79(d, 2H), 7. 12(d, 2H), 7. 55~7. 67(m, 3H), 7. 94(d, 1H), 8. 10(d, 1H), 8. 24(dd, 1H), 8. 80(d, 1H)	3300~2000, 1705, 1335, 1160	無色結晶 184~185
49		"	"	"	3. 25(m, 4H), 3. 27(m, 4H), 3. 53(s, 2H), 6. 85(d, 2H), 7. 14(d, 2H), 7. 64(m, 1H), 7. 65(m, 1H), 7. 77(dd, 1H), 7. 92(d, 1H), 7. 99(d, 2H), 8. 36(d, 1H)	3200~2000, 1690, 1335, 1165	無色結晶 196~197
50			"	"	2. 48(t, 2H), 2. 74(t, 2H), 3. 05(m, 4H), 3. 19(m, 4H), 6. 67(d, 1H), 6. 72(dd, 1H), 6. 77(s, 1H), 7. 09(t, 1H), 7. 73(d, 1H), 7. 79(d, 1H), 12. 0(br, 1H)	3300~2000, 1700, 1340, 1160	無色結晶 188~189
51		"	"	"	2. 48(t, 2H), 2. 74(t, 2H), 3. 04(m, 4H), 3. 19(m, 4H), 6. 67(d, 1H), 6. 71(dd, 1H), 6. 77(s, 1H), 7. 09(t, 1H), 7. 71(d, 2H), 7. 88(d, 2H), 12. 0(br, 1H)	3300~2000, 1700, 1340, 1160	無色結晶 191~192

表 2-1

化合物番号	(1) 式 中			NMR δ ppm (CDCl ₃)	IR ν _{max} cm ⁻¹	性状 (mp, °C)	
	Ar	X	Y-	Q-Z	R		
52		-SO ₂ -		-CH ₂ CH ₂ -	OH	2.48(t, 2H), 3.03(m, 4H), 6.67(d, 1H), 6.77(br. s, 1H), 7.53(d, 2H), 12.0(br, 1H), 3.18(m, 4H), 6.71(dd, 1H), 6.77(br. s, 1H), 8.05(d, 2H), 12.0(br, 1H)	3400~2000, 1700, 1340, 1160 無色結晶 200~201
53		"	"	"	"	2.41(s, 3H), 2.47(t, 2H), 2.73(t, 2H), 2.99(m, 4H), 3.18(m, 4H), 6.66(d, 1H), 6.70(dd, 1H), 6.76(br. s, 1H), 7.09(t, 1H), 7.46(d, 2H), 7.65(d, 2H), 12.0(br, 1H)	3400~2000, 1700, 1340, 1160 無色結晶 150~151
54		"				1.60(s, 6H), 1.70(m, 2H), 2.08(m, 2H), 2.74(m, 2H), 3.66(br. d, 1H), 5.90(br. 1H), 6.84(m, 1H), 7.10(m, 2H), 7.22(t, 1H), 7.58(d, 2H), 7.80(d, 2H)	3450, 3230, 1710, 1340, 1140, 1160 無色結晶 181~182

表22

化合物番号	Ar	X	Y- - - - - -	(1) 式中			NMR δ ppm (CDCl ₃)	IR ν _{max} cm ⁻¹ KBr	性状 (mp, °C)
				Q-Z	R	CH ₃ - - - - -			
55	Br- - - - - -	-SO ₂ -	- - - - - -	OH	1.58 (s, 6H), 1.50~1.90 (m, 2H), 1.90~2.32 (m, 2H), 2.54~2.96 (m, 2H), 2.92 (br, 1H), 3.70 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.96~7.30 (m, 3H), 7.66 (s, 4H)	3525, 1715, 1340, 1160	無色結晶 168~ 169		
56	I- - - - - -	"	"	"	1.50 (s, 6H), 1.40~2.20 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 3.54 (br, d, 2H), 3.60 (br, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.84~7.30 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 8.02 (d, 2H)	3510, 1715, 1340, 1160	無色結晶 194~ 195		
57	Cℓ- - - - - -	"	"	-OCH ₂ -	1.65~2.15 (m, 4H), 2.20~3.70 (m, 4H), 3.80 (br, 1H), 4.60 (br, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.39 (d, 2H)	3400, 1735, 1590	無色結晶 164~ 166		

32表

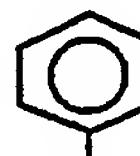
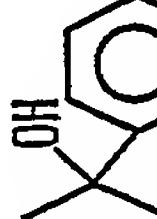
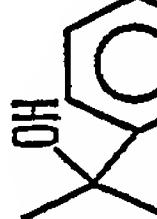
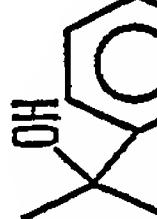
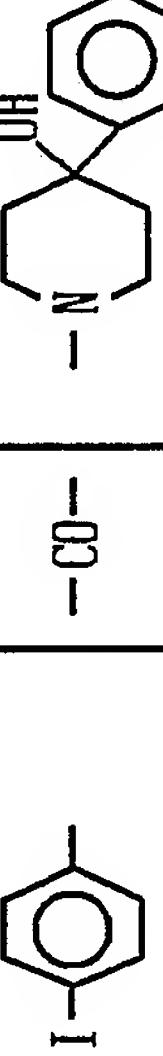
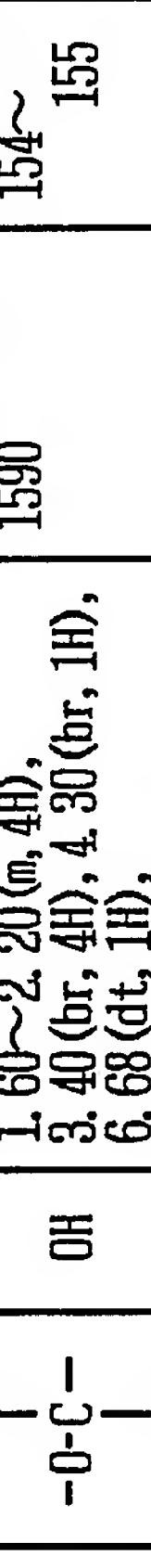
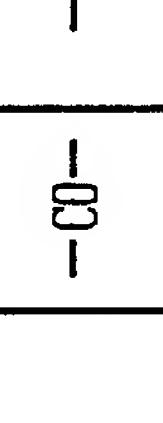
化合物番号	(1) 式 中			IR ν_{max} cm ⁻¹ KBr	性状 (mp, °C)
	Ar	X	Y- 		
58		-CO-		1. 52 (s, 6H), 1. 72 (m, 4H), 3. 40 (m, 4H), 4. 20 (br, 1H), 6. 68 (d, t, 1H), 7. 12 (m, 3H), 7. 40 (s, 5H)	3200, 1740, 1595
59		-CO-		1. 60 (s, 6H), 1. 55~2. 20 (m, 4H), 3. 15~3. 75 (m, 4H), 3. 80 (br, 1H), 4. 57 (br, 1H), 6. 81 (dd, 1H), 7. 07 (d, 1H), 7. 10 (br, d, 1H), 7. 23 (t, 1H), 7. 36 (d, 2H), 7. 39 (d, 2H)	3400, 1720, 1600
60		Br		1. 60 (s, 6H), 1. 60~2. 20 (m, 4H), 3. 15~3. 80 (m, 4H), 4. 60 (br, 1H), 6. 82 (dd, 1H), 7. 07 (d, 1H), 7. 09 (d, 1H), 7. 26 (t, 1H), 7. 30 (d, 2H), 7. 54 (d, 2H)	3510, 1720, 1590

表24

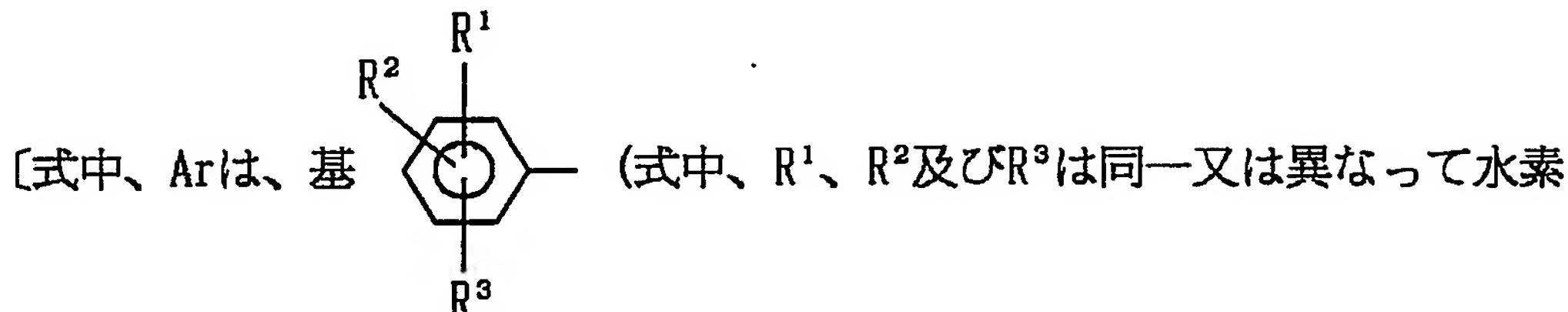
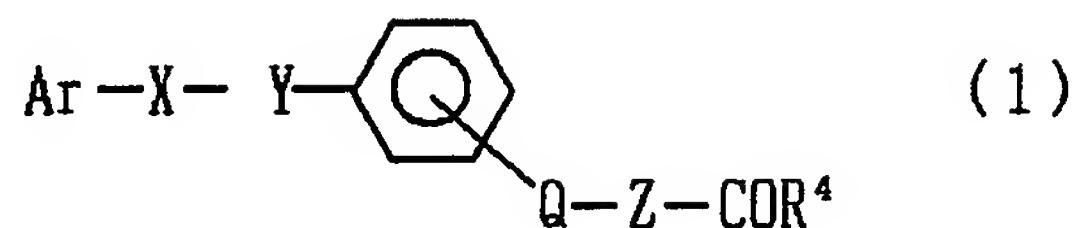
化合物番号	(1) 式中				NMR δ ppm (CDCl ₃)	IR ν_{max} cm ⁻¹ KBr	性状 (mp, °C)	
	Ar	X	Y	Q-Z	R			
61		-CO-				1.50 (s, 6H), 1.60~2.20 (m, 4H), 3.40 (br, 4H), 4.30 (br, 1H), 6.68 (dt, 1H), 6.90~7.24 (m, 3H), 7.24 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)	3420, 1720, 1590	無色結晶 154~155
62				"	"	1.49 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.10~3.60 (br, 4H), 4.43 (br, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.90~7.23 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.65 (m, 2H)	3420, 1610	無色結晶 113~115

産業上の利用可能性

本発明のアリールアミド誘導体(1)は、強い出血時間延長作用を有し、また、トロンボキサンA₂受容体拮抗作用に基づく血小板凝集抑制作用及び、血管拡張作用を有し、さらに抗高脂血作用が認められるため、脳血栓症、冠状動脈血栓症、肺血栓症等の各種血栓症及び肺塞栓症、末梢血管塞栓症等の塞栓症並びに、動脈硬化症、高血圧症などの循環器系疾患の治療及び予防のために有用である。

請求の範囲

1. 次の一般式 (1)



2. 請求項1記載のアリールアミド誘導体又はその塩を有効成分とする循環器官用剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl⁵ C07D211/26, 211/44, 211/70, 211/96, 213/71, 295/22, 401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 409/06, 409/12, A61K31/445, 31/47, 31/475, 31/495
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl⁵ C07D211/26, 211/44, 211/70, 211/96, 213/71, 295/22, 401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 409/06, 409/12, A61K31/445, 31/47, 31/475, 31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 58-72575 (Beringer Mannheim GmbH.), April 30, 1983 (30. 04. 83) & EP, A, 76996 & US, A, 4616086	1, 2
X	US, A, 3801581 (Ciba-Geigy Corporation), April 2, 1974 (02. 04. 74) & DE, A, 2025518	1
A	JP, A, 61-44817 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), March 4, 1986 (04. 03. 86), (Family: none)	1-2
A	JP, B2, 1-41128 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), September 4, 1989 (04. 09. 89), (Family: none)	1-2

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Date of the actual completion of the international search

February 19, 1993 (19. 02. 93)

Date of mailing of the international search report

March 9, 1993 (09. 03. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 92 / 01614

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int. Cl. C07D211/26, 211/44,
 211/70, 211/96, 213/71, 295/22, 401/06, 401/12, 405/06
 405/12, 409/06, 409/12, A61K31/445, 31/47, 31/475, 31/495

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC)) Int. Cl. C07D211/26, 211/44,
 211/70, 211/96, 213/71, 295/22, 401/06, 401/12, 405/06
 405/12, 409/06, 409/12, A61K31/445, 31/47, 31/475, 31/495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 58-72575 (ベーリンガー・マンハイム・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング), 30. 4月. 1983 (30. 04. 83) & EP, A, 76996&US, A, 4616086	1, 2
X	US, A, 3801581 (Oiba-Geigy Corporation), 2. 4月. 1974 (02. 04. 74) & DE, A, 2025518	1

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
 の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
 に引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
 性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 02. 93

国際調査報告の発送日

09.03.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

横尾俊一

40 9165

印

電話番号 03-3581-1101 内線

3452

C(続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 61-44817 (大塚製薬株式会社), 4. 3月. 1986 (04. 03. 86) (ファミリーなし)	1-2
A	JP, B2, 1-41128 (大塚製薬株式会社) 4. 9月. 1989 (04. 09. 89) (ファミリーなし)	1-2